

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Veränderungen propriozeptiv evozierter Potentiale
bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Corinna Schreiber
aus Wesel
2011

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Maschke

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Jüptner

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Propriozeption	5
1.1.1 Propriozeptoren	6
1.1.2 Tractus spinobulbaris und Tractus spinocerebellaris	9
1.1.3 Reizverarbeitung propriozeptiver Signale im zentralen Nervensystem	11
1.2 Störungen der Propriozeption	11
1.3 Morbus Parkinson	13
1.3.1 Gesellschaftliche und ökonomische Relevanz	13
1.3.2 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild	14
1.3.3 Störungen der Propriozeption bei Morbus Parkinson	16
1.4 Das propriozeptiv evozierte Potential	16
2. Fragestellung	17
3. Methoden	17
3.1 Versuchspersonen	17
3.2 Messmethodik	19
3.2.1 Messapparatur	19
3.2.2 Untersuchungsbedingungen	20
3.2.3 Datenerhebung	20
3.3 Methodik der Auswertung	21
3.3.1 Datenanalyse	21
4. Ergebnisse	23
4.1 Darstellung des propriozeptiv evozierten Potentials	23
4.2 Ergebnisdarstellung im 10-20-System	23
4.2.1 Statistische Darstellung der Ergebnisse	30
4.3 Ergebnisdarstellung unter Berücksichtigung der klinischen Beeinträchtigung	32

4.3.1 Statistische Darstellung der Ergebnisse	38
5. Diskussion	40
5.1 Störungen auf Ebene der Propriozeption.....	41
5.2 Störungen auf Ebene der Weiterleitung	43
5.3 Störungen auf Ebene der zentralen Verarbeitung.....	44
5.3.1 Neurophysiologische Studien	44
5.3.1.1 Klinische Studien	44
5.3.1.2 Tierexperimentelle Studien	47
5.3.2 Psychophysiologische Studien	47
5.4 Störfaktoren	51
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literaturverzeichnis	53
8. Abbildungsverzeichnis	63
9. Tabellenverzeichnis	64
10. Danksagung.....	65
11. Lebenslauf	66

1. Einleitung

Unsere Gesellschaft wird immer älter. Nach Prognosen des Statistischen Bundesamtes wird im Jahr 2060 jeder dritte Einwohner Deutschlands 65 Jahre oder älter sein. Jeder siebte Einwohner wird dann über 80 Jahre sein (Statistisches Bundesamt 2009). Da die Inzidenz von Morbus Parkinson mit dem Alter steigt, ist davon auszugehen, dass die gesellschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung in einer alternden Bevölkerung zunimmt. Ein typisches und maßgebliches Symptom der Krankheit ist eine Störung des motorischen Systems. Jüngste Studienergebnisse zeigen, dass nicht nur motorische Symptome sondern auch sensorische Defizite wesentliche Bestandteile der Erkrankung sind. Zu diesen sensorischen Störungen zählen Defizite in der Propriozeption (Klockgether et al. 1995, Konczak et al. 2007, Maschke et al. 2003, 2005, Putzki et al. 2006). Um festzustellen, ob diese auch mit Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) einhergehen, untersucht die vorliegende Arbeit propriozeptiv evozierte Potentiale im EEG bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Im folgenden einleitenden Kapitel sollen zunächst die Grundlagen der Propriozeption sowie des Morbus Parkinson beschrieben werden, um dann auf die Fragestellung und die Methodik der Arbeit einzugehen.

1.1 Propriozeption

Die Wahrnehmung propriozeptiver Signale ist ein wesentlicher Bestandteil von Haltung und Bewegung. Die Propriozeption beschreibt die Tiefensensibilität des Körpers. Durch sie nehmen wir die Stellung und Bewegung unserer Gelenke und Körperteile im Raum wahr. Sie besteht aus vier Komponenten, welche Abbildung 1 darstellt.

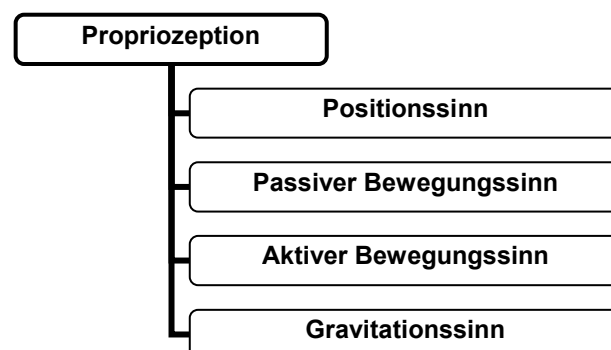


Abb.1: Definition Propriozeption (eigene Darstellung nach Goldscheider 1898).

Der *Positionssinn* liefert Informationen über die Position des Körpers im Raum und die Stellung der Gelenke. Der *Kraftsinn* vermittelt den Anspannungszustand von Muskeln und Sehnen. Durch den *aktiven* und *passiven Bewegungssinn* werden die Bewegungsempfindung und das Erkennen der Bewegungsrichtung ermöglicht. Der *Gravitationssinn* ermöglicht die Unterscheidung zwischen oben und unten (Birbaumer und Schmidt 2006, Dudel et al. 2001).

Die Ableitung propriozeptiv evozierter Potentiale, die die Grundlage der vorliegenden Arbeit darstellt, ist eine objektive Funktionsprüfung des propriozeptiven Systems, dessen anatomische und physiologische Grundlagen im Folgenden dargestellt werden.

1.1.1 Propriozeptoren

Spezifische Rezeptoren der Propriozeption, so genannte Propriozeptoren, befinden sich in Muskeln und Gelenkkapseln, in Sehnen und Faszien und in der Haut. Sie registrieren Informationen über Muskelspannung, Muskellänge, Gelenkstellung bzw. -bewegung. Zu ihnen gehören die Muskelspindeln, die Golgi-Sehnenorgane, die Gelenkkapselorgane sowie die Hautsensoren, deren Aufbau und Funktion nun dargestellt werden (Birbaumer und Schmidt 2006, Dudel et al. 2001).

Muskelspindeln

Die Muskelspindeln spielen für den Positions- und Bewegungssinn eine wichtige Rolle. Dies wurde in vielfachen Experimenten nachgewiesen (Proske 2005, 2006). Muskelspindeln informieren über die Muskellänge und sind demnach Dehnungsrezeptoren. Sie liegen in den Skelettmuskeln zwischen den Skelettmuskelfasern, die als extrafusale Fasern bezeichnet werden. Die Muskelfasern innerhalb der Spindel sind die intrafusalen Fasern. Eine Muskelspindel enthält eine dynamische und eine statische Kernsackfaser sowie mehrere Kernkettenfasern. Die intrafusalen Fasern haben eine enge Beziehung zum Nervensystem (Schiebler et al. 1999).

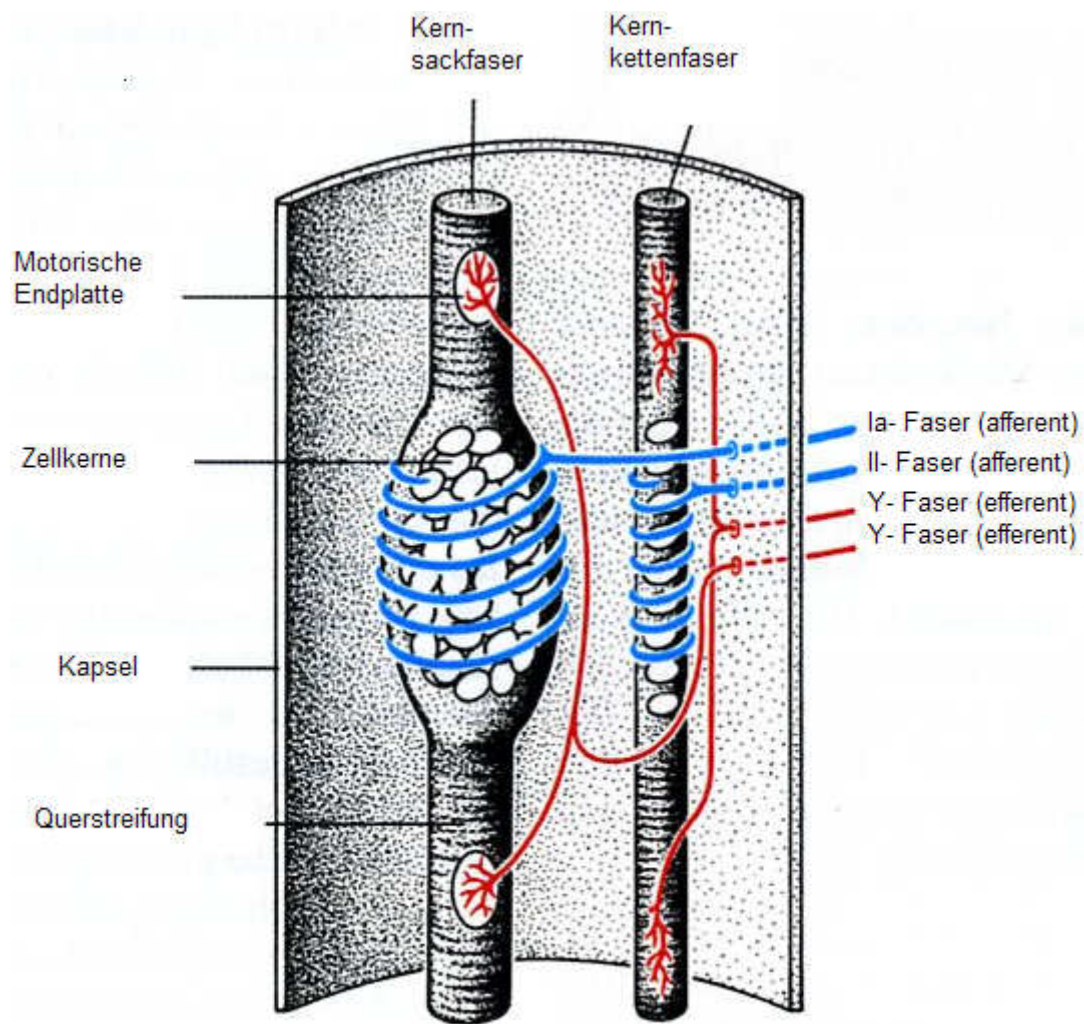


Abb. 2: Aufbau einer Muskelspindel, aus Rohen, J. W. (2001), Funktionelle Neuroanatomie-Lehrbuch und Atlas, Schattauer GmbH, Stuttgart.

Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen Fasergruppierungen einer Muskelspindel und ihre jeweilige Funktion.

Fasergruppe	Funktion
--------------------	-----------------

I a	• Afferente Innervation der Muskelspindel
	• Sensor für dynamische und statische Dehnung
	• myelinisiert (80-120 m/s)
II	• Afferente Innervation der Muskelspindel
	• Sensor für konstante Dehnung
	• myelinisiert (35-75 m/s)
A γ	• Efferente Innervation der Muskelspindel
	• Steuerung der Empfindlichkeit der Muskelspindeln
	• Anpassung an unterschiedliche Kontraktionszustände des Muskels

Tab. 1: Nervenfaserguppierungen einer Muskelspindel und ihre jeweilige Funktion (eigene Darstellung nach Schiebler et al. 1999).

Golgi-Sehnenorgane

Golgi-Sehnenorgane registrieren die Muskelspannung. Sie liegen am muskulären Ursprung einer Sehne und sind zur extrafusalen Muskulatur in Serie geschaltet. Ihre afferenten Nervenfasern sind sogenannte I b-Fasern und enden weit verzweigt in den Sehnenfaszikeln. Bei isometrischer Kontraktion des Muskels nimmt die Entladungsfrequenz der Sehnenorgane zu (Birbaumer und Schmidt 2006, Dudel et al. 2001).

Gelenkkapselorgane

Die Gelenkkapselorgane vermitteln vor allem den Bewegungssinn. Sie bestehen aus verzweigten dendritischen Endigungen afferenter Neurone, die entweder frei oder von einer Bindegewebshülle umgeben, in der Gelenkkapsel liegen (Birbaumer und Schmidt 2006).

Hautsensoren

Der Beitrag der Hautsensoren zur Tiefensensibilität ist gering. Bei Gelenkbewegungen wird die darüber liegende Haut gestaucht und gedehnt. Dabei werden die Hautmechanosensoren erregt, was zur Tiefensensibilität beitragen

könnte. Bei Ausschaltung durch Lokalanästhesie wird die Tiefensensibilität jedoch nur wenig beeinträchtigt (Birbaumer und Schmidt 2006).

Zusammenfassend soll Tabelle 2 einen Überblick über die verschiedenen Propriozeptoren und ihre Funktion liefern.

<i>Propriozeptoren</i>	<i>Beitrag zur Propriozeption</i>
<i>Muskelspindeln</i>	<ul style="list-style-type: none">• Positions- und Bewegungssinn• Registrieren Muskellänge
<i>Golgi-Sehnenorgane</i>	<ul style="list-style-type: none">• Registrieren Muskelspannung• Bewegungssinn
<i>Gelenkkapselorgane</i>	<ul style="list-style-type: none">• Bewegungssinn
<i>Hautsensoren</i>	<ul style="list-style-type: none">• Beitrag vernachlässigbar gering

Tab. 2: Propriozeptoren und ihre Funktion.

1.1.2 Tractus spinobulbaris und Tractus spinocerebellaris

Über den Tractus spinobulbaris werden die propriozeptiven Signale dem ZNS zugeführt. Der Fasciculus gracilis (Tractus spinobulbaris medialis) enthält die Axone, die im sakralen und lumbalen Bereich in das Rückenmark eintreten. Die Axone aus dem zervikalen und thorakalen Bereich verlaufen im Fasciculus cuneatus (Tractus spinobulbaris lateralis). Die Axone der beiden Fasciculi enden jeweils in dem entsprechenden Nucleus in der Medulla oblongata (Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus). Die zweiten Neurone kreuzen zur anderen Seite der Medulla oblongata und bilden den Lemniscus medialis, der zum Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus zieht. Dort erfolgt die Umschaltung auf die dritten Neurone, die durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis gelangen (Gertz 2001). Einige Fasern der Propriozeption ziehen über den Tractus spinocerebellaris anterior (propriozeptive Fasern der unteren Körperhälfte) und posterior (propriozeptive Fasern der oberen Körperhälfte) zur Kleinhirnrinde (Trepel 2008). Die folgende Abbildung zeigt den Verlauf des Tractus spinobulbaris.

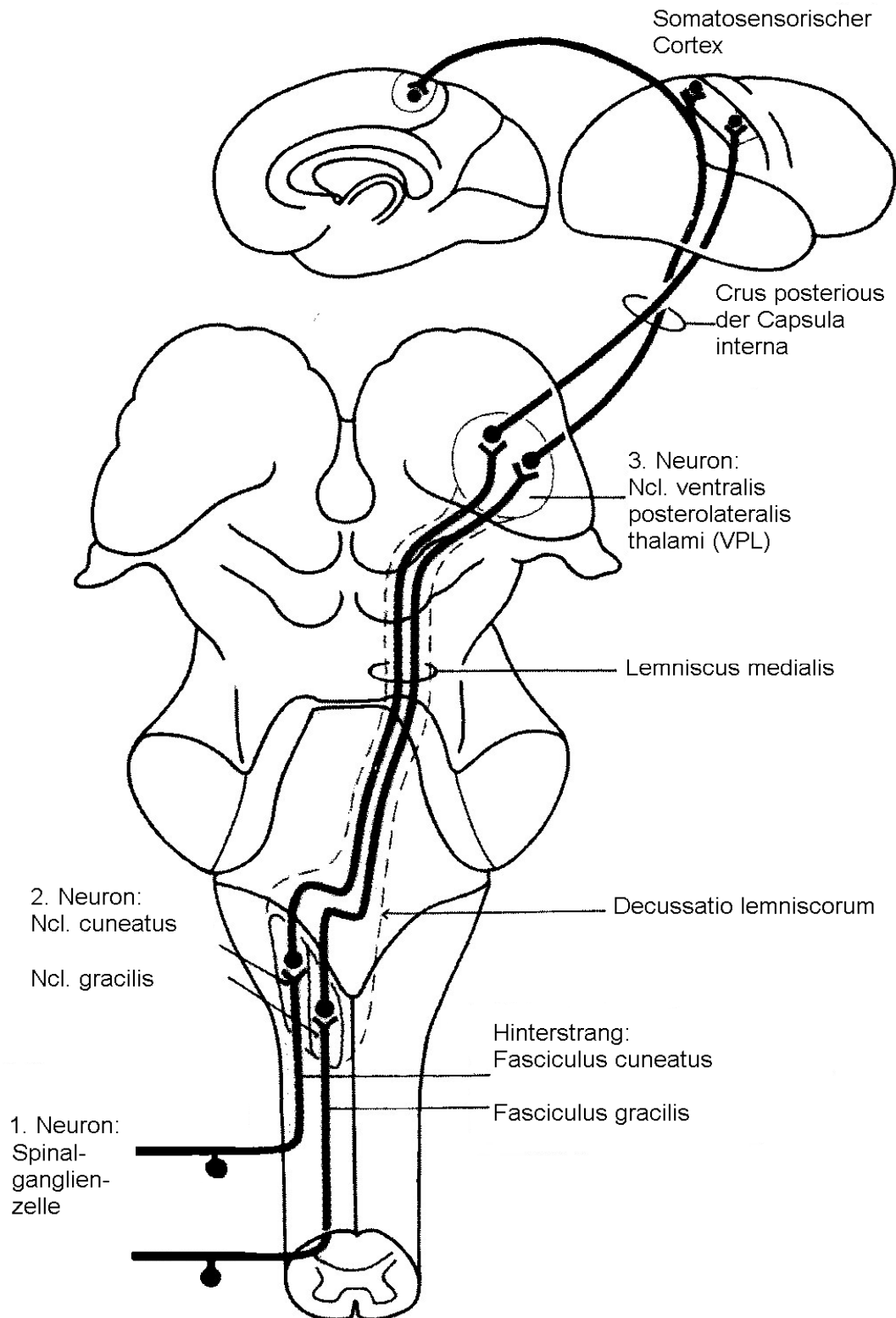


Abb.3: Tractus spinobulbaris, aus Zilles, K., Rehkämper, G. (1998), Funktionelle Neuroanatomie, Springer-Verlag, Berlin.

1.1.3 Reizverarbeitung propriozeptiver Signale im ZNS

Das Wissen über die verantwortlichen Strukturen für die Verarbeitung propriozeptiver Signale im zentralen Nervensystem ist begrenzt. Es gibt jedoch Hinweise, dass neben dem Thalamus, dem Kleinhirn und dem Gyrus postcentralis die Basalganglien, bestehend aus dem Nucleus caudatus, dem Globus pallidus und dem Putamen, in diesen Schritt involviert sind (Maschke et al. 2003). Diese drei Kerngebiete liegen in der Tiefe der zerebralen Hemisphären medial und lateral der Capsula interna und sind über zahlreiche Bahnen untereinander und mit dem Kortex (Area 4 (motorischer Kortex) und 6 (prämotorischer Kortex)) verbunden. Im weiteren Sinne werden die Substantia nigra und der Nucleus subthalamicus zu den Basalganglien gezählt (Trepel 2008). Den aufgelisteten Kernen ist gemeinsam, dass sie in ihrem Zusammenspiel eine wichtige Funktion bei der zentralnervösen Regulation der Motorik einnehmen. Jüngste Studien zeigen jedoch, dass sie für die Verarbeitung propriozeptiver Reize keine unwesentliche Rolle spielen (Maschke et al. 2003).

In der Studie von Maschke et al. (2003) wurde während passiver Bewegungen des Ellenbogens bei Parkinson-Patienten, bei Patienten mit spinozerebellärer Ataxie und bei einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe der Positionssinn getestet. Die Parkinson-Patienten hatten im Gegensatz zu den Patienten mit spinozerebellärer Ataxie einen gestörten Positionssinn, was zu der Annahme führt, dass die Basalganglien, nicht aber das Kleinhirn, einen entscheidenden Anteil zur Verarbeitung propriozeptiver Signale beitragen.

1.2 Störungen der Propriozeption

Aufgrund der differenzierten physiologischen Signalaufnahme, -weiterleitung und -verarbeitung propriozeptiver Reize können Funktionsstörungen in den verschiedenen verantwortlichen anatomischen Strukturen zu einer propriozeptiven Dysfunktion führen.

Tabelle 3 soll nochmal einen Überblick über die verschiedenen Ebenen der Propriozeption und die dazugehörigen Strukturen liefern.

Ebenen der Propriozeption Organ

<i>Rezeptor</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelspindeln • Sehnenorgane • Gelenksensoren
<i>Leitung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Peripherer Nerv • Tractus spinobulbaris • Lemniscus medialis • Tractus spinocerebellaris anterior und posterior
<i>ZNS-Verarbeitung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Thalamus • Gyrus postcentralis • Kleinhirn • Basalganglien und Gyrus präcentralis?

Tab. 3: Ebenen der Propriozeption und ihre zugehörigen Strukturen.

Aus Schäden an den Zellkörpern im Spinalganglion, am Hinterstrang, am Lemniscus medialis oder am Gyrus postcentralis resultieren charakteristische Symptome. Da sich diese Arbeit mit der Propriozeption beschäftigt, soll im Folgenden kurz auf die Symptomatik bei Verlust der Propriozeption eingegangen werden.

Ist der Propriozeptionssinn gestört, wie es oft bei neurologischen Patienten zu beobachten ist, zeigt der Patient häufig die charakteristischen klinischen Symptome einer Hinterstrangataxie. Die Position der Körperteile und ihre Beziehung zueinander können nicht mehr erfasst werden. Um nicht zu fallen, muss der Patient während des Gehens auf seine Füße schauen. Fällt die visuelle Kontrolle weg, verschlechtert sich die Symptomatik. Bei geschlossenen Augen und zusammenstehenden Füßen kann der Patient nicht mehr aufrecht stehen (positives Romberg-Zeichen). Dieses findet man häufig bei Polyneuropathien, Hinterstrang- und ZNS-Läsionen. Schäden am Spinalganglion treten z.B. häufig im 3. Stadium der Syphilis auf, wenn die Bakterien selektiv die propriozeptiven Zellkörper zerstören. Deswegen entwickeln Patienten im späten Stadium nach 15 bis 20 Jahren eine Ataxie sowie Koordinationsstörungen. Auch Patienten mit z.B.

Polyneuropathien oder Vitamin-B12-Mangel zeigen Störungen der Propriozeption (Gertz 2001). Elektrophysiologische und psychophysiologische Studien konnten nachweisen, dass überraschenderweise auch bei Erkrankungen der Basalganglien, wie zum Beispiel bei fokalen Dystonien oder beim M. Parkinson, die überwiegend durch motorische Störungen gekennzeichnet sind, Defizite in der Kinästhesie vorzufinden sind (Klockgether et al. 1995, Maschke et al. 2003, 2005, Putzki et al. 2006). Unklar ist bislang, welche Mechanismen dieser veränderten Signalverarbeitung zugrunde liegen. Unsere Arbeitsgruppe konnte anhand von Experimenten mit Patienten, die an fokaler Dystonie und M. Parkinson litten, Störungen in der Propriozeption nachweisen (Putzki et al. 2006). Das Ergebnis der Studie von Putzki et al. (2006) wirft nun die Frage auf, ob eine veränderte subjektive Wahrnehmung passiver Bewegungen bei Patienten mit Basalganglienerkrankungen, wie sie in der Studie von Putzki et al. (2006) bei Patienten mit Dystonie und Parkinson-Patienten nachgewiesen werden konnte, auch mit Veränderungen der Antworten im EEG einhergeht.

1.3 Morbus Parkinson

Die vorliegende Arbeit untersucht die PEP bei Patienten, die an der Parkinson-Krankheit leiden. Im folgenden Abschnitt wird zunächst die Erkrankung mit ihrer gesellschaftlichen und ökonomischen Relevanz sowie die Pathogenese und das klinische Erscheinungsbild erläutert, um dann auf die Störungen der Propriozeption bei Morbus Parkinson einzugehen.

1.3.1 Gesellschaftliche und ökonomische Relevanz

Die Prävalenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms, im Folgenden mit IPS abgekürzt, liegt bei 100 bis 200 pro 100 000 Einwohner. Sie nimmt mit steigendem Alter zu. Die Prävalenz bei den über 65-Jährigen wird in Europa bei 1800 pro 100 000 Einwohner angenommen, bei den 85-Jährigen bei 2600 pro 100 000 Einwohner. Bei Männern tritt die Erkrankung um das 1,5 bis 2-fache häufiger auf als bei Frauen (de Rijk et al. 1995). Da die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der verminderten Geburtenrate einen steten Zuwachs in der Population der Menschen zwischen 60 und 80 Jahren verzeichnet, ist auch mit einer zunehmenden Anzahl an Parkinsonpatienten in Deutschland zu rechnen. Die Lebenserwartung

Neugeborener wird im Jahr 2060 für Männer bei 85 Jahren und für Frauen bei 89,2 Jahren liegen. Dies entspricht im Vergleich zu 2009 einem Anstieg von etwa acht Jahren bei Männern bzw. sieben Jahren bei Frauen (Statistisches Bundesamt Deutschland 2009). Deshalb wächst auch die sozioökonomische Bedeutung der Parkinson-Erkrankung. In einer gesundheitsökonomischen Studie von Dengler et al. (2006) wurden die direkten und indirekten Kosten des IPS prospektiv erfasst. Die direkten Kosten enthielten die Kosten für Medikamente und Heilmittel (z. B. Physiotherapie) sowie für Hilfsmittel (Seh- oder Gehhilfen), stationäre Aufenthalte, ärztliche Behandlung und Beratung und außerordentliche Untersuchungen. Indirekte Kosten waren Erwerbsausfallkosten (inklusive Frührente), Pflegekosten, Fahrtkosten, Wohnungsumbaukosten, die durch die Krankheit bedingt waren und sonstige Kosten (z. B. Beiträge für Selbsthilfegruppen und Vereine für Parkinson-Patienten). Das Ergebnis dieser Studie ergab durchschnittliche Gesamtkosten pro Patient und Monat von 1007,55 €. Das sind 12 090,60 € jährlich, davon sind 55,9 % auf die direkten Kosten und 40,1 % auf die indirekten Kosten zurückzuführen. Das Ergebnis der Studie und auch anderer Studien zu diesem Thema (Iskedjian und Einarson 2003, Spottke et al. 2005) weisen den sehr hohen Verbrauch an gesellschaftlichen Ressourcen nach, die durch die Parkinson-Erkrankung entstehen.

1.3.2 Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die häufigste Erkrankung der Basalganglien und wird überwiegend durch motorische Störungen gekennzeichnet. Außer dem primären Parkinson-Syndrom wird noch zwischen sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen unterschieden (Schulz und Gasser 2007). Das IPS stellt die größte Gruppe dar, weshalb sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich mit dieser Gruppe der Parkinson-Syndrome beschäftigt. Ursächlich ist ein Untergang dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra. Warum ein degenerativer Prozess beim IPS stattfindet, ist, mit Ausnahme der erblichen Formen der Erkrankung, unbekannt. In der Mehrzahl der Fälle ist ein Zusammenwirken von genetischer Prädisposition (Maher et al. 2002, Sveinbjörnsdottir et al. 2000) und Umwelteinflüssen für die Entstehung der Krankheit maßgeblich. Als exogene ätiologische Faktoren werden Schädel-Hirn-Traumata, Pestizid-Exposition und ländliche Umgebung als Risikofaktoren

diskutiert (Gorell et al. 1998, Tanner und Aston 2000). Bei 5 bis 10% der Fälle verursacht eine Mutation in bestimmten Genen die Entstehung der Parkinson-Krankheit. Sie wird autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt. Ist die Krankheit erblich bedingt, liegt der Erkrankungsbeginn meist deutlich früher (Gasser 2005). Die Krankheit wird klinisch durch die Symptome Akinese, Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität definiert (Schulz und Gasser 2007, Cubo und Goetz 2003). *Akinese* bezeichnet eine komplexe Bewegungsstörung. Dabei kommt es zur Verlangsamung und Reduktion willkürlicher und automatischer Bewegungen. Das Mitschwingen der Arme beim Gehen und die mimische Expression sind vermindert. Beim Schreiben zeigen sich die Störungen der Feinmotorik durch Mikrographie. Eine ausgeprägte Akinese äußert sich durch eine Gangstörung mit kleinschrittigem Gang und Starthemmung. Des Weiteren bestehen eine Sprechstörung mit monotoner, leiser und unpräziser Artikulation, eine Palialie und heisere Stimme. Als *axiale Akinese* bezeichnet man die Akinese der proximalen und der Rumpfmuskulatur, was zu Schwierigkeiten beim Umdrehen im Liegen und Stehen sowie beim Hinsetzen und Aufstehen führt. Die typische Muskelsteifheit bei Parkinson-Patienten mit einem fühlbaren wächsernen muskulären Widerstand wird als *Rigor* bezeichnet. Bei Überprüfung des Rigors kommt es häufig zu dem so genannten Zahnradphänomen, einem ruckartigen Nachlassen des Muskelwiderstands. Bei dem *Tremor* handelt es sich um einen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz (Schulz und Gasser 2007).

Weiterhin zeigen Patienten mit M. Parkinson Störungen der posturalen Reflexe. Bei Intaktheit dienen diese Stellreflexe dazu, passive Stöße gegen den Körper auszugleichen. Der Parkinson-Patient ist hierzu vermindert in der Lage und somit gefährdet, zu stürzen, da er durch die posturale Instabilität sein Gleichgewicht nicht mehr halten kann (Cubo und Goetz 2003). Neben den angeführten motorischen Störungen beim IPS kann es außerdem zu autonomen Symptomen kommen. Diese umfassen einen vermehrten Speichelfluss und eine stärkere Talgsekretion sowie Störungen des Schwitzens mit Hyper- und Hypohidrose. Weiterhin kann der Patient unter Obstipation und bei fortgeschrittener Krankheit unter erektiler Dysfunktion und Dranginkontinenz leiden (Schulz und Gasser 2007).

1.3.3 Störungen der Propriozeption bei Morbus Parkinson

Eine der Hauptursache der Bewegungsstörungen, wie der fokalen Dystonie und Morbus Parkinson, ist eine Störung der sensiblen sowie der motorischen Integration innerhalb der Basalganglien (Flaherty und Graybiel 1991, Schneider et al. 1987). Die Folge sind motorische Symptome. Obwohl in der klinischen Untersuchung bei Patienten mit Morbus Parkinson keine oder nur geringe sensorische Störungen auftreten, wurde dennoch gezeigt, dass auch das sensorische System beeinträchtigt ist (Snider et al. 1976, Koller 1984). Diese sensorischen Veränderungen werden in verschiedenen Verhaltensstudien in Form der Zwei-Punkte-Diskrimination (Schneider et al. 1987), der Oberflächen-Diskrimination (Sathian et al. 1997) oder des Positionssinns (Zia et al. 2000, 2002; Klockgether et al. 1995) dargestellt. Des Weiteren beweisen einige Studien eine Veränderung in allen Bereichen der Kinästhesie (Maschke et al. 2003, 2006; Konczak et al. 2007). In Bezug auf die Bewegungsstörungen ist die Kinästhesie ausschlaggebend für die Ausführung von Bewegungen und die Körperhaltung. Die Ergebnisse einiger Studien zeigen, dass die Störungen der Kinästhesie mit dem Schweregrad und der Dauer von Morbus Parkinson korrelieren (Maschke et al. 2003, Putzki et al. 2006).

1.4 Das propriozeptiv evozierte Potential (PEP)

In der vorliegenden Studie wurden anhand passiver Bewegungen des Zeigefingers propriozeptiv evozierte Potentiale bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht und mit denen einer Kontrollgruppe verglichen. In anderen neurophysiologischen Untersuchungen mit Parkinson-Patienten erforschte man hauptsächlich somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) (Rossini et al. 1989). SEP werden durch eine elektrische Stimulation des Nervus medianus provoziert. Die Auswertung dieser Studien konzentrierte sich auf die frontale N30-Komponente. Diese zeigte eine deutliche Abnahme (Rossini et al. 1989), die durch dopaminerge Medikation (Cheron et al. 1994; Garcia et al. 1995; Mauguiere et al. 1993; Rossini et al. 1993) verringert wurde und keine Korrelation mit klinischen Scores aufwies (Onofrj et al. 1990). SEP-Messungen sind jedoch nicht spezifisch für propriozeptive oder kinästhetische Informationen.

Bisher hat nur eine Studie die propriozeptiv evozierten Potentiale im EEG bei Parkinson-Patienten untersucht (Seiss et al. 2003). Hier zeigte sich, dass vor

allein die späte Komponente des PEPs einen veränderten Verlauf aufwies, hauptsächlich hervorgerufen durch eine bilaterale Aktivität des sensorischen Kortex. Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Bewegung und der Dauer des Potentials, nicht jedoch mit der Amplitude des Potentials nachgewiesen werden. Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Relation zwischen dem Ausmaß des propriozeptiven Inputs und der veränderten kortikalen Verarbeitung des Inputs bei Patienten mit Morbus Parkinson anhand eines validierten Paradigmas und passiver Fingerbewegungen mit einem Stimulationsapparat (Putzki et al. 2006).

2. Fragestellung

Bereits publizierte Studien deuten darauf hin, dass die Erkennung passiver Bewegungen bei Patienten mit Morbus Parkinson gestört ist (z. B. Klockgether et al. 1995, Zia et al. 2000, 2002). Die Ergebnisse der Studie von Putzki et al. (2006) zeigten eine verminderte Wahrnehmung passiver Bewegungen im Grundgelenk des Zeigefingers bei Patienten mit fokaler Dystonie und IPS. Folgende Fragestellungen sollten in der vorliegenden Doktorarbeit untersucht werden:

1. Sind Patienten mit M. Parkinson in der Verarbeitung propriozeptiv evozierter Potentiale gegenüber gesunden Probanden verändert?
2. Wenn die propriozeptiv evozierten Potentiale bei Patienten mit M. Parkinson verändert sind, in welcher Weise? Sind nur die Amplituden der Potentiale kleiner oder größer als bei gesunden Probanden oder sind auch die Latenzen verändert?
3. Wie unterscheiden sich die Potentialveränderungen bei Reizauslösung auf der klinisch beeinträchtigten sowie auf der weniger beeinträchtigten Seite der Parkinson-Patienten?

3. Methoden

3.1 Versuchspersonen

Patienten

Zehn Patienten mit M. Parkinson wurden aus der Bewegungssprechstunde der Klinik für Neurologie der Universität Duisburg-Essen rekrutiert. Die Patienten und gesunden Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Untersuchungen. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen akzeptiert. Alle Patienten

waren Rechtshänder und hatten ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Die Patientengruppe setzte sich aus sechs Männern und vier Frauen mit einem Durchschnittsalter von 61,8 (+/- 10,5 SD) Jahren zusammen. Die Hoehn & Yahr-Einstufung lag zwischen 1,5 und 3. Die Patienten litten im Durchschnitt seit 2,4 Jahren (+/- 2,0 SD) an der Krankheit. Klinische Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

<i>ID</i>	<i>Geschlecht (F/M)</i>	<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Krankheitsdauer</i> <i>(in Jahren)</i>	<i>Hoehn & Yahr</i> <i>Score</i>	<i>Medikation</i>
1	f	62	1	1,5	LD, COMT
2	m	45	1	3	LD, DA
3	m	56	1	2	LD, DA
4	m	70	6	2	LD
5	f	61	1		LD
6	f	76	3	2	LD, DA
7	m	64	1	2	DA
8	m	70	4	2	LD, DA, COMT
9	f	45	k.A.	k.A.	
10	m	69	k.A.	k.A.	

Tab. 4: Patientencharakteristika (m= männlich, f= weiblich, LD= L-Dopa, COMT= COMT-Hemmer, DA= Dopaminagonist).

Alle Patienten wurden unter dopaminerger Medikation, hauptsächlich unter L-Dopa, gemäß ihrer regulären Einnahme getestet und waren frei von Fluktuationen. Sie wurden neurologisch und körperlich untersucht. Keiner von ihnen zeigte klinische Anzeichen von sensorischen Defiziten oder Paresen. In der Absicht, eine homogen definierte Gruppe zu erhalten, wurden Patienten mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Symptomen (z.B. peripheren Neuropathien, Depressionen) ausgeschlossen.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus dem Bekanntenkreis der an der Studie beteiligten Forscherinnen und Forscher. Hierbei handelte es sich um neun gesunde Personen, drei Frauen und sechs Männer mit einem Durchschnittsalter von 57,1 (+/- 11,5 SD), die Ausschlusskriterien waren die bereits oben genannten. Das Alter der Kontrollgruppe unterschied sich nicht signifikant von dem der Patientengruppe.

3.2 Messmethodik

3.2.1 Messapparatur

Die Messapparatur bestand aus einer Plattform aus Plastik, auf der die Handfläche der Versuchsperson in einer entspannten Haltung lag. Diese Haltung konnte ohne bewusste Anstrengung eingehalten werden. Die Konstruktion vermied jegliche Vibration. Ein Motor (DC Servo Motor, 6,0 V) wurde unter der Plattform platziert. Er führte eine Extension und Flexion des Zeigefingers der Testperson im Metacarpophalangeal-Gelenk aus. Die Geschwindigkeit der Bewegung betrug 50 Grad/Sekunde in drei verschiedenen Auslenkungen: 0,2, 2 und 4 Grad. Ein einzelner Durchgang bestand aus einer Auslenkung (entsprechend einer Dorsalextension) und einer Rückführung der Auslenkung (entsprechend einer Volarflexion) mit einem Abstand von 1s. Insgesamt wurden pro Auslenkung 200 Durchläufe in pseudorandomisierter Reihenfolge durchgeführt. Der Abstand zwischen zwei Auslenkungen (Intertrial-Intervall, ITI) lag ebenfalls pseudorandomisiert zwischen 3 und 5 Sekunden.

Zur genaueren Vorstellung zeigt folgende Abbildung den Versuchsaufbau.



Abb. 4: Versuchsaufbau.

3.2.2 Untersuchungsbedingungen

Alle Untersuchungen fanden im selben Untersuchungsraum in den Nachmittagsstunden statt. Der Untersuchungsraum selbst war zur Minimierung von Artefakten elektrisch abgeschirmt. Die Raumtemperatur lag zwischen 19 und 21⁰ C. Der Proband saß jeweils aufrecht und bequem auf einem Stuhl. Zur Sicherstellung eines über die Aufzeichnungsdauer vergleichbaren Aufmerksamkeitsniveaus und zur Minimierung von Augenbewegungen wurde dem Patienten über einen Monitor ein stummer Kurzfilm dargeboten. Weiterhin wurde dem Patienten über einen Kopfhörer rosa Rauschen (75 db) zugeführt, um evtl. akustische Wahrnehmungen des Gerätes zur Fingerbewegung auszuschalten. Kam es zu einer spontanen Muskelkontraktion, wurde der betroffene Versuch von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen. Müdigkeit vermieden wir durch eine Pause alle 6 Minuten, insgesamt betrug die Versuchszeit 60 Minuten.

3.2.3 Datenerhebung

Ein 64-Kanal-EEG, ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) und ein oberflächliches Elektromyogramm (EMG) (M. extensor indicis) wurden von einem SynAmps Verstärker (Neuro Scan, Herndon, USA) aufgezeichnet und die Daten mit Hilfe eines PC-Systems digitalisiert, bearbeitet und gespeichert. Das Roh-EEG wurde innerhalb einer Bandbreite von DC bis 100 Hz, das EMG von 5 bis 250 Hz, verstärkt und aufgezeichnet und mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digital gespeichert (Gerät NeuroScanTM, Fa. NeuroSoft Inc.). Die zerebrale elektroenzephalographische Aktivität wurde mit Oberflächenelektroden (Ag/AgCl-Elektroden) an 64 Punkten nach dem erweiterten 10-20 Schema mit dem EasyCap-System (Electro-Cap International, Eaton, USA) abgeleitet (s. Abb.5). Durch sorgfältige Vorbehandlung der Haut (Reinigung durch alkoholische Lösung und Anwendung einer abradierenden Creme) sowie Elektrodengel wurde erreicht, dass die Elektroden-Haut-Übergangswiderstände gleichmäßig unter 5 k Ω lagen.

Die folgende Abbildung zeigt die Platzierung der Elektroden.

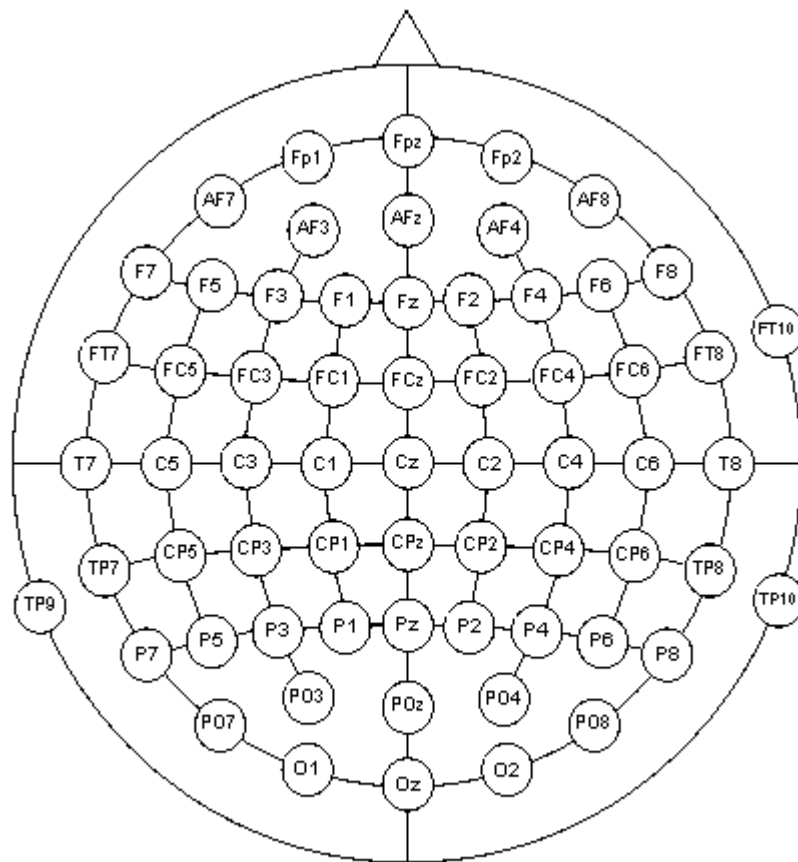


Abb.5: Elektrodenpositionen.

3.3 Methodik der Auswertung

3.3.1 Datenanalyse

Die weitere Datenanalyse erfolgte offline. Hierbei wurden zunächst die Extensions- und Flexionsbewegung der jeweiligen Bedingung zusammengefasst. Durchgänge, die mit Artefakten (z.B. durch Augenbewegungen) versehen waren, wurden verworfen. Die weitere Analyse bestand aus folgenden Schritten: Segmentation (-100 ms vor bis 300 ms nach Bewegungsbeginn), Filterung (0,01 bis 50 Hz; 24 db/oct), Baseline-Korrektur (die ersten 50 ms als Baseline) und abschließende Mittelung. Alle Prozesse erfolgten mit der BrainVision Analyzer Software (Brainproducts, München). Im Anschluss wurden die Subkomponenten des PEPs anhand des Gesamtmittels der Kontrollgruppe visuell identifiziert (P1, N90, P2, N180), s. Abb.6.

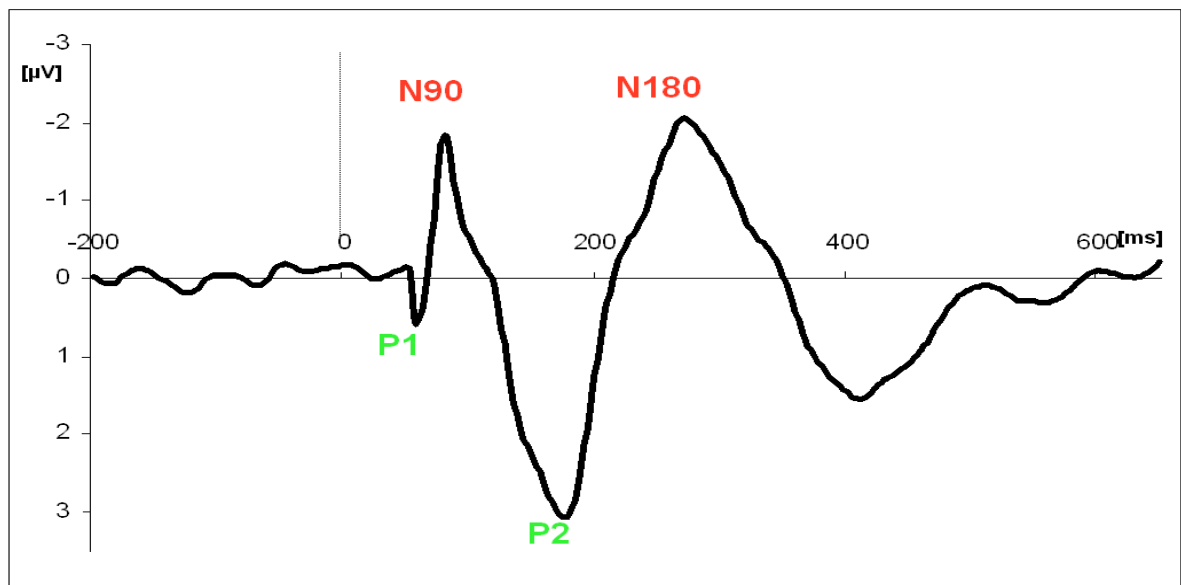


Abb.6: Exemplarische Darstellung eines propriozeptiv evozierten Potentials.

Folgende Parameter des propriozeptiv evozierten Potentials wurden dabei analysiert:

- Die Amplitude zwischen den Zeitpunkten P2 und N180 (im Weiteren NP2 benannt, Teil der späten Komponente des PEPs)
- Die Latenz bis zu den Zeitpunkten N90 und N180.

Für die statistische Auswertung des EEGs wurden die sechs Elektroden, die von höchstem Interesse waren, bestimmt. Im 10-20-System sind dies die Positionen Cz, CPz, C3, C4, CP3 und CP4. Die Spitzen und Areale, die für die jeweiligen Subkomponenten der Kontrollgruppe definiert wurden, wurden mit denjenigen der Patientengruppe im selben Zeitintervall mit Hilfe des repeated-measures ANOVA (analyses of variance) statistisch verglichen. Die Elektrodenposition galt dabei als Innersubjektfaktor, die Gruppe als Zwischensubjektfaktor. Alle F-Ratios des Messwiederholungsfaktors wurden mit Freiheitsgraden bemessen und mit der Greenhouse-Geisser-Methode zur Kontrolle des Type I Error berichtigt. Für weitere Analysen der Signifikanzen wurden post hoc t-Tests verwendet. Die Statistik wurde mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS 14, Chicago, USA) erstellt.

4. Ergebnisse

Nach Erläuterung der Methodik und der Fragestellung sollen im Folgenden die Ergebnisse der EEG-Messungen der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Hierfür wird zunächst exemplarisch das propriozeptiv evozierte Potential in seinem normalen Verlauf dargestellt. Danach werden die Messungen der Patienten und der Kontrollgruppe im 10-20-System verglichen, um schließlich unter Berücksichtigung der Beeinträchtigung durch die Parkinson-Krankheit die Ergebnisse darzustellen und zu vergleichen.

4.1 Darstellung des propriozeptiv evozierten Potentials

Bei gesunden Kontrollprobanden zeigt das EEG nach Auslösen des propriozeptiven Reizes ein typisch konfiguriertes propriozeptiv evoziertes Potential (s. Abb. 6). Der erste Anteil der kortikalen Antwort auf die passiven Bewegungen besteht aus einer positiven Welle über den frontozentralen Elektrodenpositionen (P1), gefolgt von einer negativen Welle (N90). Diese beiden Wellen werden im Folgenden als die frühe Komponente des PEPs bezeichnet. Die späte Komponente des Potentials setzt sich aus einer positiven (P2) und einer negativen Welle (N 180) in den kontralateralen zentroparietalen Bereichen zusammen.

Auf Grundlage dieses typischen Potentials werden nun die Ergebnisse der Patientengruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

4.2 Ergebnisdarstellung im 10-20-System

Die folgenden Darstellungen zeigen die propriozeptiv evozierten Potentiale der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei passiver Fingerbewegung von 0,2°, 2° und 4°. In den Abbildungen werden jeweils die präzentralen (C3, Cz, C4) sowie die postzentralen Elektrodenpositionen (CP3, CPz, CP4) dargestellt.

Abb. 7a zeigt den Vergleich beider Gruppen bei Stimulation des linken Zeigefingers.

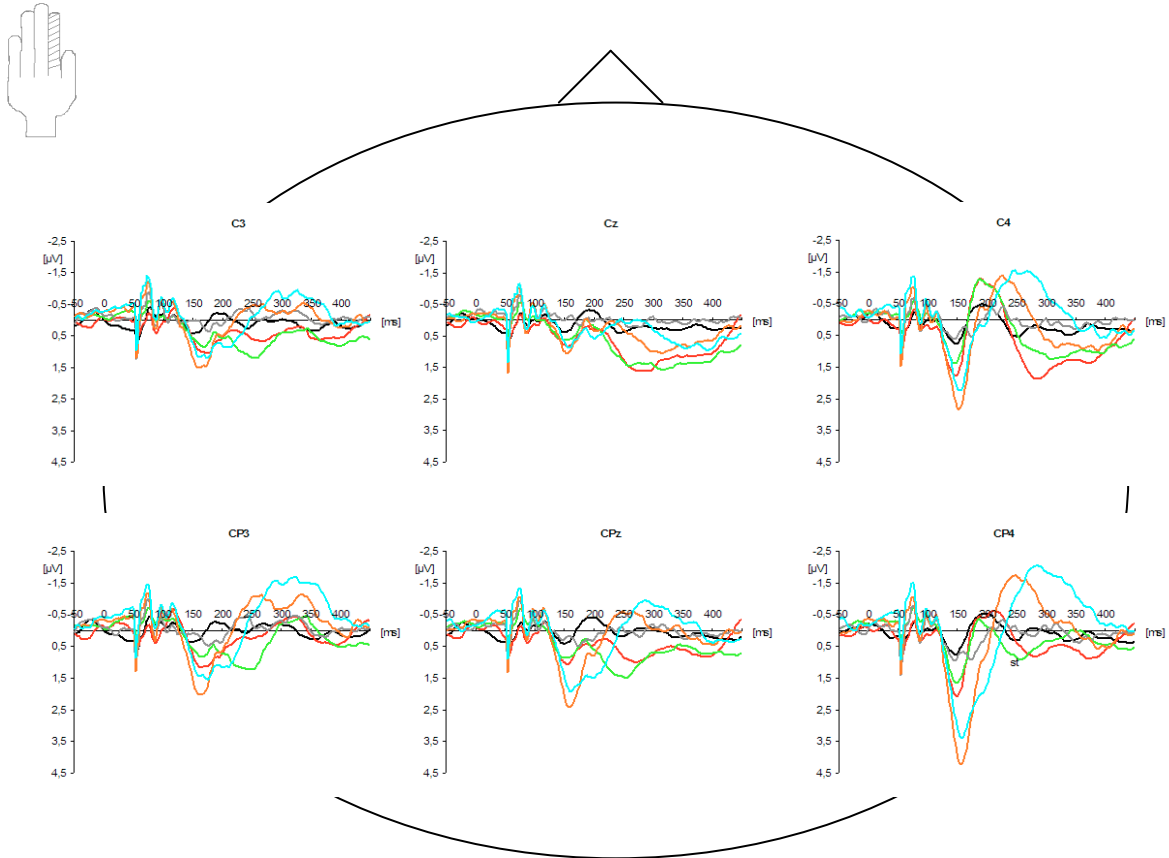


Abb. 7a: Verlauf des PEPs von -50 bis 440 ms für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°) bei Stimulation des linken Zeigefingers. Mittelwerte von 9 Patienten und 9 Probanden. Schwarz: Patienten 0,2°, Rot: Patienten 2°, Grün: Patienten 4°. Grau: Kontrollen 0,2°, Orange: Kontrollen 2°, Türkis: Kontrollen 4°.

Es zeigt sich, dass beide Gruppen weitaus stärker in der rechten Hemisphäre reagieren, korrespondierend zur Reizauslösung auf der linken Seite.

Die Latenz der frühen Komponente erscheint bei beiden Gruppen in allen Elektrodenpositionen identisch. Auch die Latenz der positiven Welle der späten Komponente des PEPs der Patienten stellt sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe in allen Positionen ohne einen größeren Unterschied dar. Dahingegen ist die verkürzte Latenz der zweiten negativen Welle der späten Komponente bei der Patientengruppe in allen Bereichen auffällig. Ebenfalls wird ersichtlich, dass die Amplitudenausprägung der Patientengruppe bei allen Elektrodenpositionen geringer ist.

Anhand der Trennung des PEPs in eine frühe und späte Komponente lassen sich die Reaktionen der Patienten detaillierter darstellen. Für die frühe Komponente ergibt sich bei Stimulation des linken Zeigefingers folgendes Bild (siehe Abb. 7b).

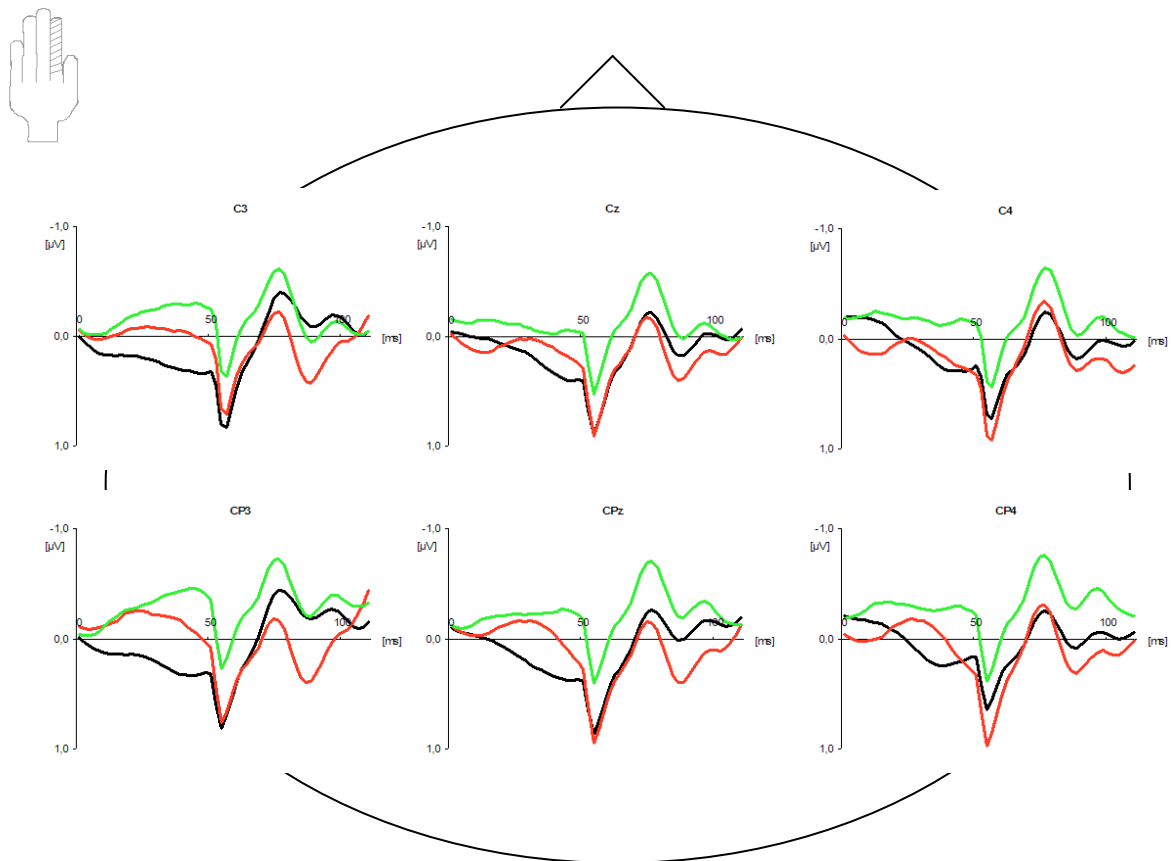


Abb. 7b: Verlauf des PEPs von 0 bis 110 ms (frühe Komponente) für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen (0,2°,2°,4°) bei Stimulation des linken Zeigefingers. Mittelwerte von 9 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Der Zeitpunkt der Reaktionen ist bei allen Auslenkungen und in allen Bereichen nahezu identisch. Auffällig ist, dass sich die Kurven der 0,2°- und 2°-Auslenkung ähneln, während sich die Kurve der 4°-Auslenkung deutlich von den anderen abhebt. Vor allem sind die positiven Wellen der geringeren Auslenkungen (0,2° und 2°) bei allen Elektrodenpositionen nahezu identisch. Außerdem zeigen diese die stärkste Amplitudenausprägung, wohingegen die negative Welle der 4°-Kurve am höchsten ist.

Ein anderes Bild ergibt sich für die späte Komponente des PEPs (siehe Abb. 7c).

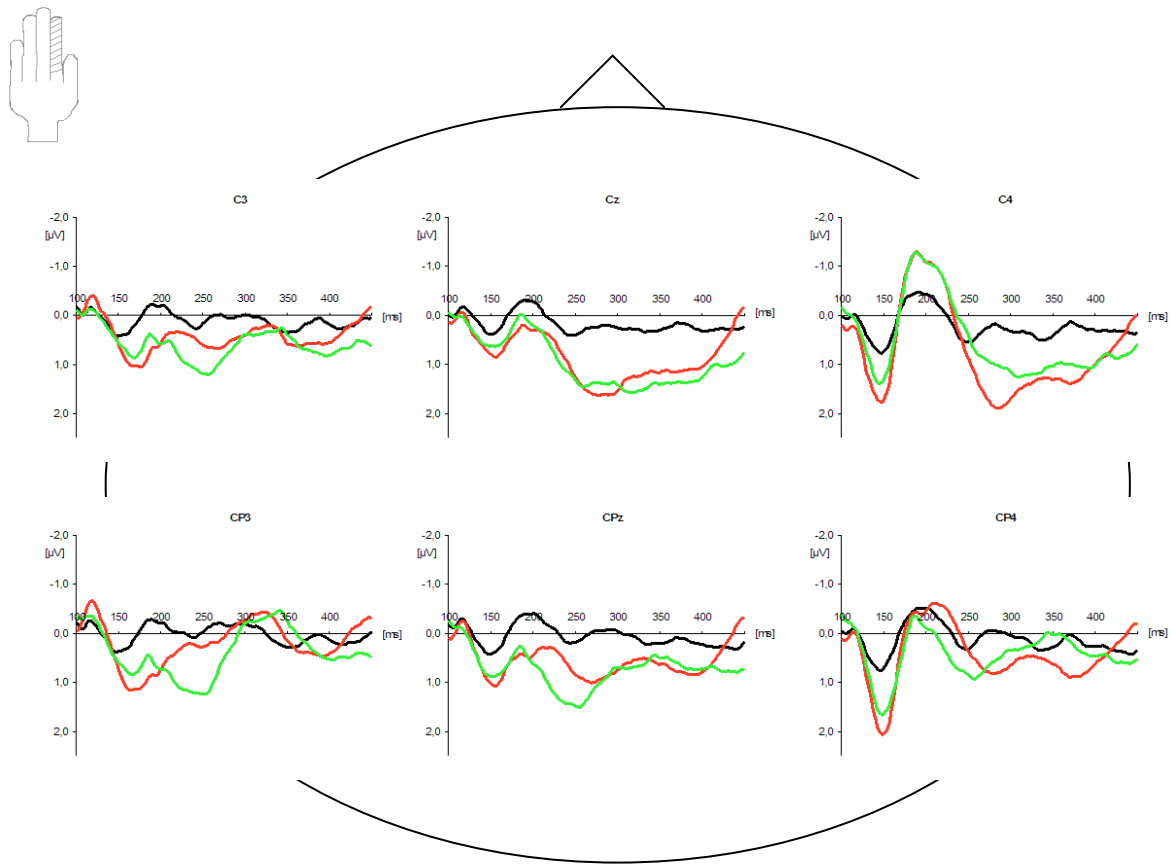


Abb. 7c: Verlauf des PEPs 100 bis 440 ms (späte Komponente) für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°) bei Stimulation des linken Zeigefingers. Mittelwerte von 9 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Hier sind die Zeitpunkte der Reaktionen lediglich in der rechten Hemisphäre ähnlich. Außerdem ähneln sich die Kurven der 0,2°- und der 2°-Auslenkung weitaus weniger. In der rechten Hemisphäre lässt sich vielmehr eine Ähnlichkeit der Kurven der 2°- und der 4°-Auslenkung feststellen. Auch bei den linken und zentralen Elektrodenpositionen ähnelt die Kurve der 2°-Auslenkung eher jener der 4°-Auslenkung als jener der 0,2°-Auslenkung. Die Potentialform der 0,2°-Kurve erscheint in den zentralen Bereichen und in der ipsilateralen Hemisphäre fast erloschen, bei den Elektroden C4 und CP4 ist noch eine geringe Potentialform erkennbar. Die größte Auslenkung der positiven Welle stellt sich bei den Elektrodenpositionen C4 und CP4 für die Kurve der 0,2°-Auslenkung dar. Die

stärkste Amplitudenausprägung der negativen Welle zeigt sich bei der Auslenkung von 4° bei Position C4.

Nach Darstellung der Ergebnisse bei Stimulation des linken Zeigefingers sollen im Folgenden nach der gleichen Reihenfolge die Ergebnisse bei Reizauslösung auf der rechten Seite dargestellt werden.

Abb. 8a zeigt den Vergleich beider Gruppen bei Stimulation des rechten Zeigefingers.

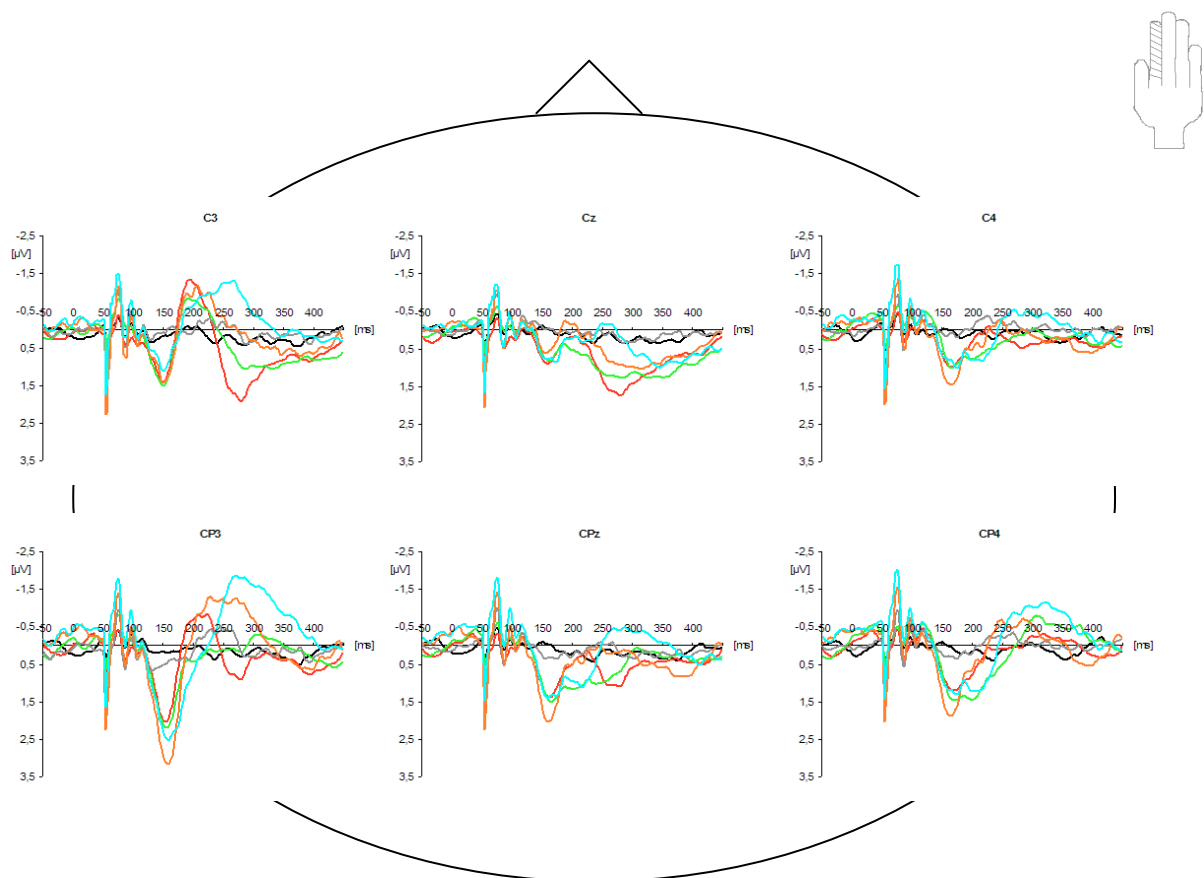


Abb. 8a: Verlauf des PEPs von -50 bis 440 ms für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen ($0,2^\circ, 2^\circ, 4^\circ$) bei Stimulation des rechten Zeigefingers. Mittelwerte von 10 Patienten und 11 Probanden. Schwarz: Patienten $0,2^\circ$, Rot: Patienten 2° , Grün: Patienten 4° . Grau: Kontrollen $0,2^\circ$, Orange: Kontrollen 2° , Türkis: Kontrollen 4° .

Korrespondierend zur Reizauslösung auf der rechten Seite sind die Reaktionen in der linken Hemisphäre (Elektroden C3 und CP3) stärker ausgeprägt. Die Latenzen der frühen Komponente sind in allen Auslenkungen und bei allen

Elektrodenpositionen nahezu identisch, die Amplituden erscheinen geringer. Die späte Komponente der Patienten zeigt deutlichere Unterschiede zu der Kontrollgruppe. Hier sind die Amplituden in der linken Hemisphäre (Elektrode C3 und CP3) bei den Patienten bei der 2°- und 4°-Auslenkung am größten, im Vergleich mit der Kontrollgruppe aber geringer. Die Latenz der späten Komponente des PEPs der Patienten unterscheidet sich bei der positiven Welle in allen Positionen nur gering, wobei die Latenz der darauffolgenden negativen Welle überall verkürzt erscheint.

Eine detaillierte Darstellung der frühen Komponente des PEPs der Parkinson-Patienten bei Stimulation des rechten Zeigefingers zeigt folgende Abbildung.

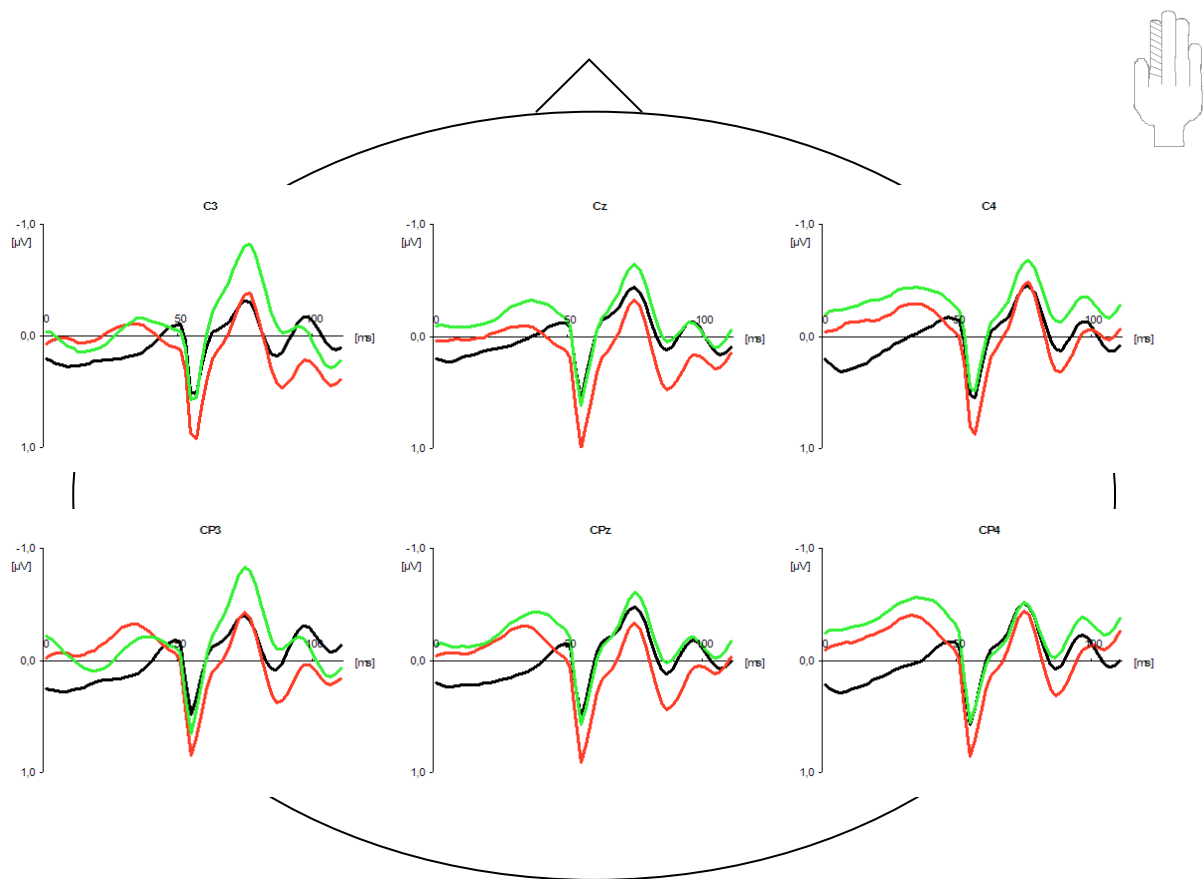


Abb. 8b: Verlauf des PEPs von 0 bis 110 ms (frühe Komponente) für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°) bei Stimulation des rechten Zeigefingers. Mittelwerte von 10 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Der Zeitpunkt der Reaktionen ist bei allen Gradauslenkungen nahezu identisch. Die größte negative Welle zeigt sich bei der 4°-Auslenkung bei den Positionen

CP3 und C3. Die positive Welle ist bei der 2°-Auslenkung in allen Positionen am stärksten ausgeprägt. Auffällig ist auch, dass sich die positiven Wellen der 0,2°- und 4°-Auslenkung in Latenz und Amplitude bei allen Elektrodenpositionen nahezu identisch darstellen. Die negativen Wellen unterscheiden sich deutlicher, wobei sich hier die Reaktionen der 0,2°- und 2°-Auslenkung in allen Positionen ähnlicher darstellen als die Reaktionen auf die 4°-Auslenkung. Bei Position CP4 sind sich alle Kurven in Latenz und Amplitude am ähnlichsten.

Für die späte Komponente des PEPs bei Stimulation des rechten Zeigefingers ergibt sich folgendes Bild (siehe Abb. 8c).

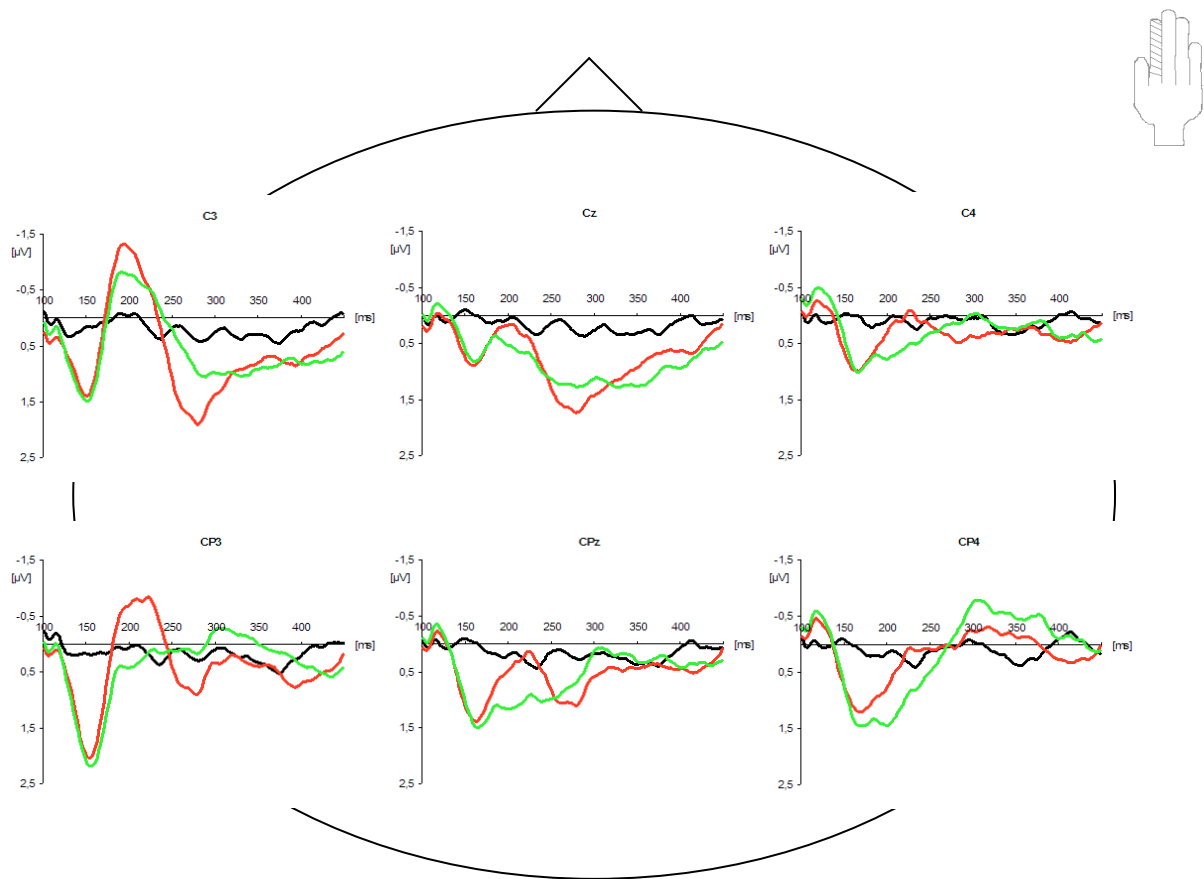


Abb. 8c: Verlauf des PEPs von 100 bis 440 ms (späte Komponente) für die Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 und die verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°) bei Stimulation des rechten Zeigefingers. Mittelwerte von 10 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Hier zeigt sich bei C3 und CP3 bei den Reaktionen auf die 2°- und 4°-Auslenkung die größte Amplitudenausprägung. Latenz und Amplitude der positiven Welle sind hier nahezu identisch, die negative Welle ist bei der 2°-Auslenkung bei C3 und

CP3 am höchsten. Die negative Welle der 4°-Auslenkung ist dagegen schwächer ausgeprägt. Die Kurve der 0,2°-Auslenkung zeigt in allen Positionen geringe Reaktionen, die Potentialform ist erloschen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die frühe Komponente des PEPs der Parkinson-Patienten bei Stimulation des rechten sowie auch des linken Zeigefingers geringere Unterschiede zu den Reaktionen der Kontrollgruppe zeigt als die späte Komponente des PEPs. Diese zeigt deutlichere Veränderungen in Latenz und Amplitude.

4.2.1 Statistische Darstellung der Ergebnisse

Nach den qualitativen Vergleichen im 10-20-System sollen nun die statistischen Ergebnisse folgen. Hierbei konzentriert sich die Auswertung auf die postzentralen Elektroden CP3 und CP4, da diese Aufschluss über die sensorische Reaktion auf den propriozeptiven Reiz geben können.

In die Auswertung aufgenommen wurden die Amplitude NP2 (in μV) des späten Potentialanteils (= peak-to-peak-Differenz zwischen P2 und N180) sowie die Latenzen N90 und N180 (Zeiten bis zu den negativen Peaks N90 und N180, in ms) der Elektrodenposition CP4 bei linker Stimulation sowie der Elektrodenposition CP3 bei Stimulation der rechten Seite bei den verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°), jeweils für die Kontrollgruppe und die Patienten.

Für die Amplitude NP2 sind der Mittelwert \pm die Standardabweichung und die Spannweite jeweils für die Patienten und die Kontrollgruppe dargestellt.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der 0,2°- und 2°-Auslenkung beider Gruppen zeigt sich im Vergleich keine signifikante Veränderung. Die Amplitude NP2 bei Stimulation des linken Zeigefingers durch eine 0,2°-Auslenkung liegt bei der Position CP4 bei den Kontrollen bei 2,52 (SD= 1,13), bei den Patienten bei 2,04 (SD= 1,65). Bei der Auslenkung von 2° wurde bei den Kontrollen bei Stimulation des linken Zeigefingers bei der Elektrodenposition CP4 ein Mittelwert von 6,92 (SD= 2,83), bei den Patienten ein Mittelwert von 5,03 (SD= 1,55) gemessen.

Dahingegen ist bei der 4°-Auslenkung bei Stimulation des linken Zeigefingers die Veränderung der Amplitude bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

signifikant. Der Mittelwert der Kontrollen liegt hier bei 6,45 (SD= 2,03), bei den Patienten bei 4,04 (SD= 0,96, $p= 0,001$).

Ähnlich ist das Ergebnis bei Betrachtung der Reizauslösung auf der rechten Seite. Der Mittelwert von NP2 liegt hier bei der Auslenkung von $0,2^\circ$ bei den Kontrollen bei 2,41 (SD= 1,44), während er bei den Patienten bei 1,45 (SD= 0,73) liegt. Bei der 2° -Auslenkung beträgt der Mittelwert der Kontrollen 6,99 (SD= 2,75) und jener der Patienten 4,79 (SD= 2,38). Wie bei Stimulation der linken Seite zeigt sich auch für die Reizauslösung rechts eine Signifikanz bei der 4° -Auslenkung. Während der Mittelwert der Kontrollgruppe bei 6,55 (SD= 2,05) liegt, beträgt er bei den Patienten 4,25 (SD= 1,08, $p= 0,02$).

Eine Übersicht über die gemessenen Werte gibt Tabelle 5.

	Mittelwert\pm SD Kontrollen	Spannweite Kontrollen	Mittelwert\pmSD Patienten	Spannweite Patienten	Mann- Whitney- U
NP2 CP4 links $0,2^\circ$	2,52 \pm 1,13	1,20- 4,45	2,09 \pm 1,65	0,54- 6,05	$p= 0,31$
NP2 CP4 links 2°	6,92 \pm 2,83	3,65- 11,72	5,03 \pm 1,55	3,36- 7,72	$p= 0,09$
NP2 CP4 links 4°	6,45 \pm 2,03	4,02- 10,00	4,04 \pm 0,96	2,68- 5,84	$p= 0,001$
NP2 CP3 rechts $0,2^\circ$	2,41 \pm 1,44	1,27- 5,41	1,45 \pm 0,73	0,49- 2,30	$p= 0,18$
NP2 CP3 rechts 2°	6,99 \pm 2,75	3,47- 11,58	4,79 \pm 2,38	1,02- 8,78	$p= 0,13$
NP2 CP3 rechts 4°	6,55 \pm 2,05	4,17- 9,70	4,25 \pm 1,80	1,50- 7,96	$p= 0,02$

Tab. 5: Messwerte (Mittelwert mit Standardabweichung (=SD), Spannweite, Mann-Whitney-U) der Amplitude NP2 (in μV) der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei Stimulation links (Elektrodenposition CP4) und rechts (Elektrodenposition CP3).

Im Anschluss werden nun die Latenzen N90 und N180 betrachtet. Diese zeigen bei den Patienten bei rechter und linker Stimulation im Vergleich zu der Kontrollgruppe nur geringe Unterschiede. In der Statistik wurden keine signifikanten Veränderungen gemessen (siehe Tab.6).

	Mittelwert\pmSD Kontrollen	Mittelwert\pmSD Patienten	Mann-Whitney-U
N90 CP4 links 0,2°	53,11 \pm 1,45	55,33 \pm 2,45	p= 0,63
N90 CP4 links 2°	53,56 \pm 2,19	54,44 \pm 1,68	p= 0,340
N90 CP4 links 4°	53,33 \pm 1,00	53,11 \pm 1,45	p= 0,931
N90 CP3 rechts 0,2°	53,11 \pm 1,05	53,60 \pm 0,84	p= 0,400
N90 CP3 rechts 2°	53,56 \pm 0,88	53,60 \pm 1,84	p= 0,842
N90 CP3 rechts 4°	54,00 \pm 2,00	54,00 \pm 0,94	p= 0,780
N180 CP4 links 0,2°	143,11 \pm 8,67	152,67 \pm 14,73	p= 0,161
N180 CP4 links 2°	151,33 \pm 5,83	152,00 \pm 17,00	p= 1,000
N180 CP4 links 4°	155,33 \pm 7,07	158,22 \pm 23,57	p= 0,546
N180 CP3 rechts 0,2°	148,00 \pm 14,93	139,40 \pm 12,11	p= 0,211
N180 CP3 rechts 2°	151,56 \pm 6,84	159,60 \pm 17,23	p= 0,356
N180 CP3 rechts 4°	161,78 \pm 10,32	168,00 \pm 20,57	p= 0,661

Tab. 6: Messwerte (Mittelwert mit Standardabweichung (=SD), Mann-Whitney-U) der Latenzen N90 und N180 (in ms) der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei Stimulation links (Elektrodenposition CP4) und rechts (Elektrodenposition CP3).

4.3 Ergebnisdarstellung unter Berücksichtigung der klinischen Beeinträchtigung

Nachdem im vorherigen Teil die Messungen der Elektrodenpositionen C3, Cz, C4, CP3, CPz und CP4 bei Reizauslösung auf der rechten und linken Seite dargestellt wurden, sollen im folgenden Teil die Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Beeinträchtigung dargelegt werden. Diese Messungen sollten Aussagen darüber liefern, ob bei Stimulation der betroffenen Seite die Reaktionen in der korrespondierenden Hemisphäre im Vergleich zur Kontrollgruppe größere Veränderungen aufweist, als die korrespondierende Hemisphäre bei Stimulation der weniger betroffenen Seite.

Zunächst sollen die Ergebnisse bei Stimulation der betroffenen Seite dargestellt werden. Hierzu wurde der Reiz auf der rechten Seite ausgelöst. In Abhängigkeit der Seitenbetonung wurden die Ergebnisse der Elektrodenposition C3 mit C4 und jene von CP3 mit CP4 gespiegelt, so dass rechts die stärker betroffene Seite und links die dazu korrespondierende Hemisphäre darstellt.

Unter diesen Bedingungen zeigt Abb. 9a den Vergleich der Ergebnisse der Parkinson-Patienten mit denen der Kontrollgruppe.

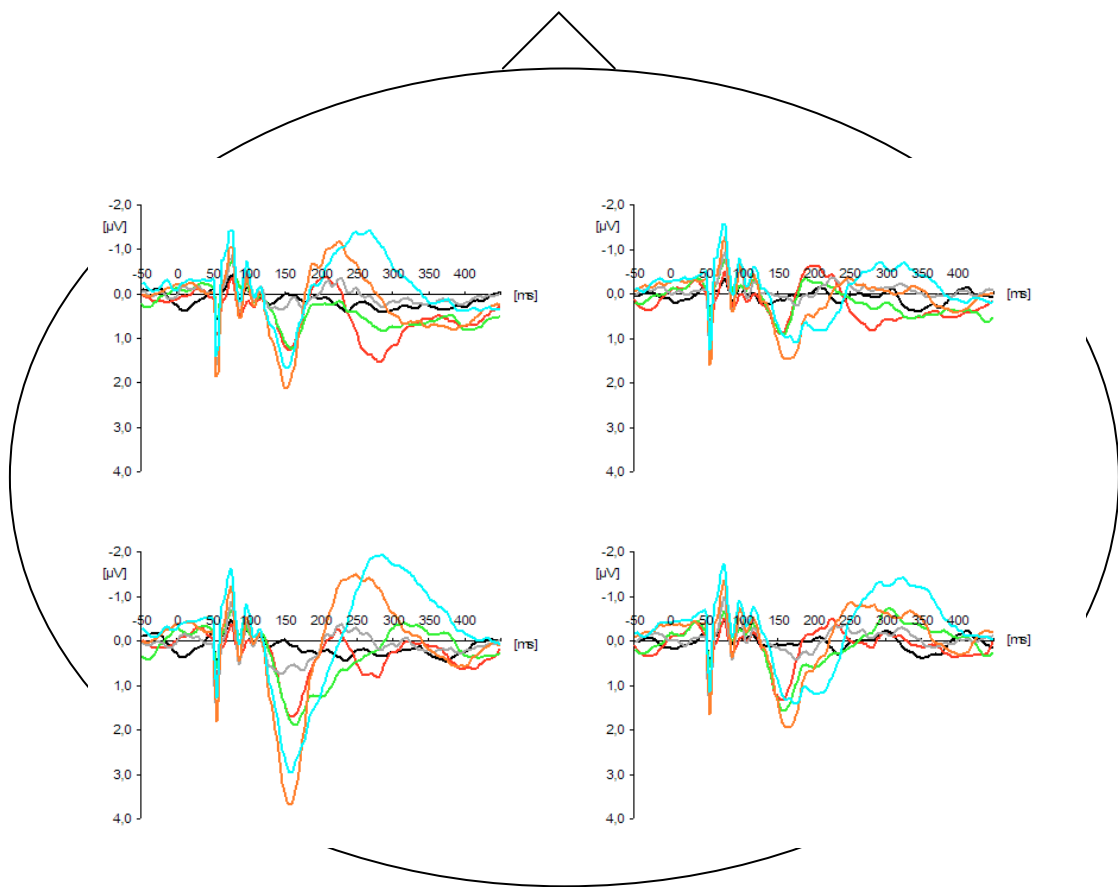


Abb. 9a: Stimulation der betroffenen Seite. Verlauf des PEPs von -50 bis 448 ms bei Stimulation des rechten Zeigefingers in Abhängigkeit der Seitenbetonung nach evtl. notwendigem Spiegeln ($C3 \leftrightarrow C4$, $CP3 \leftrightarrow CP4$), so dass rechts die stärker betroffene Seite und links die dazu korrespondierende Hemisphäre darstellt. Die obere Reihe gibt die präzentrale, die untere die postzentrale Elektrodenposition wider. Linke Elektrodenreihe: Kontralaterale, korrespondierende Hemisphäre. Rechte Elektrodenreihe: Ipsilaterale, nicht korrespondierende Hemisphäre. Mittelwerte von 10 Patienten und 9 bzw. 11 Probanden. Schwarz: Patienten $0,2^\circ$, Rot: Patienten 2° , Grün: Patienten 4° . Grau: Kontrollen $0,2^\circ$, Orange: Kontrollen 2° , Türkis: Kontrollen 4° .

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe stellt sich die frühe Komponente der Patienten geringer verändert dar als die späte Komponente des PEPs. Die Latenz der frühen Komponente ist in allen Positionen bei allen Auslenkungen nahezu identisch. Die Amplitude der frühen Komponente erscheint bei den Patienten geringer ausgeprägt.

Die Latenz der späten Komponente des PEPs der Patienten unterscheidet sich in allen Positionen nur gering von jener der Kontrollen. Die Amplituden der späten Komponente sind auch hier im Vergleich geringer ausgeprägt. Die größte positive

Welle der späten Komponente erscheint in Reaktion auf die 4°-Auslenkung in der postzentralen Elektrodenposition der korrespondierenden Hemisphäre. Sie zeigt sich hier fast identisch mit der Kurve der 2°-Auslenkung.

Unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben werden zur genaueren Darstellung in der folgenden Abbildung die Reaktionen der Patienten getrennt dargestellt.

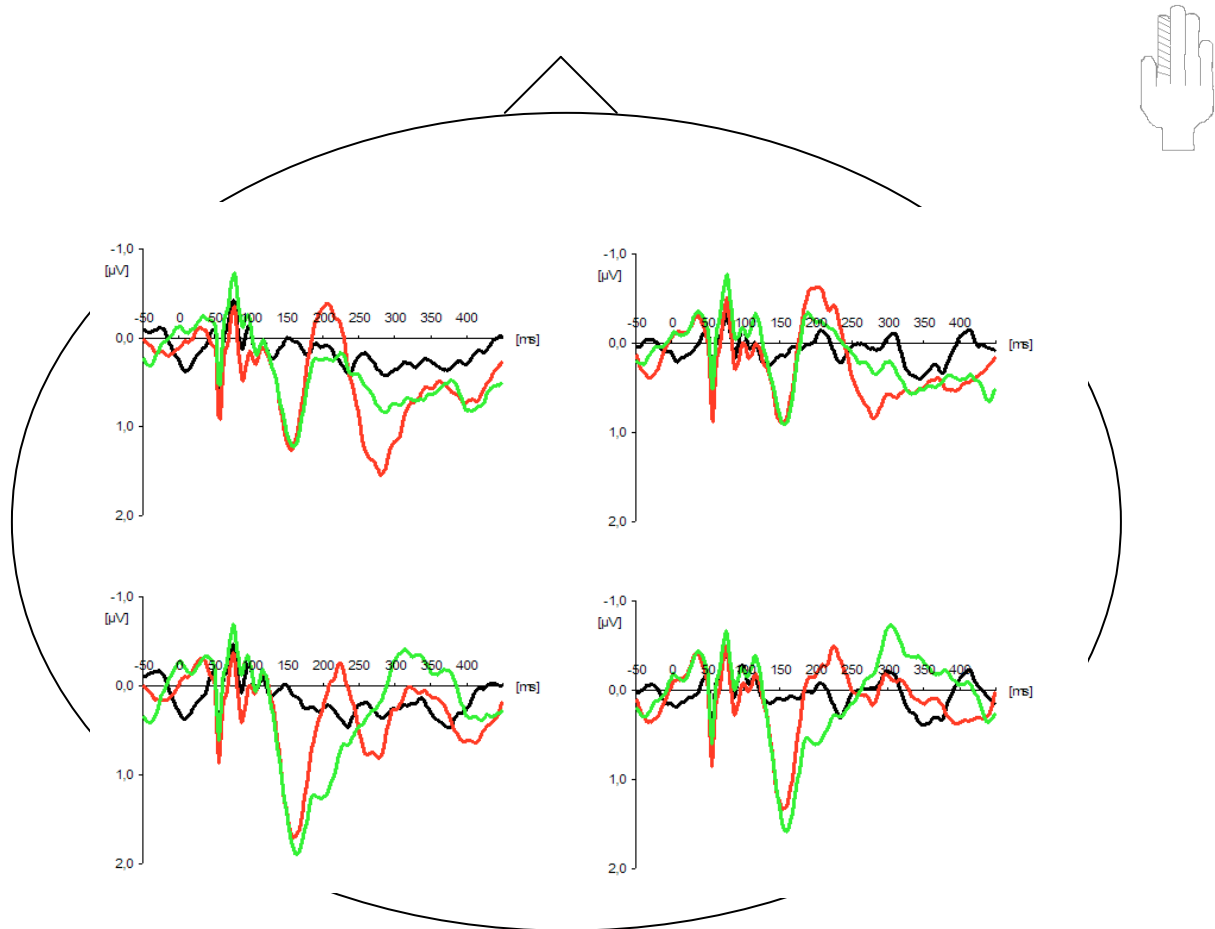


Abb. 9b: Stimulation der betroffenen Seite. Verlauf des PEPs von -50 bis 448 ms bei Stimulation des rechten Zeigefingers in Abhängigkeit der Seitenbetonung nach evtl. notwendigem Spiegeln ($C3 \leftrightarrow C4$, $CP3 \leftrightarrow CP4$), so dass rechts die stärker betroffene Seite und links die dazu korrespondierende Hemisphäre darstellt. Die obere Reihe gibt die präzentrale, die untere die postzentrale Elektrodenposition wider. Linke Elektrodenreihe: Kontralaterale, korrespondierende Hemisphäre. Rechte Elektrodenreihe: Ipsilaterale, nicht korrespondierende Hemisphäre. Mittelwerte von 10 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Die Latenz der frühen sowie der späten Komponente erscheint für alle Auslenkungen bei allen Positionen fast gleich. Die negative Welle der frühen

Komponente ist bei der 4°-Kurve in allen Positionen am stärksten ausgeprägt. Die positiven Wellen der späten Komponente sind bei der 2°- und 4°-Auslenkung bei den präzentralen Positionen nahezu deckungsgleich. Postzentral zeigt sich bei der 4°-Auslenkung die positive Welle der späten Komponente am stärksten ausgeprägt, wobei die 2°-Kurve zu dieser sehr ähnlich ist. Die Reaktionen auf die 0,2°-Auslenkung sind prä- wie auch postzentral gering, die Potentialform ist erloschen.

Im Anschluss folgt nun die Darstellung der Ergebnisse bei Stimulation der weniger betroffenen Seite. Hier wurde der Reiz auf der linken Seite ausgelöst und in Abhängigkeit der Seitenbetonung wurden die Ergebnisse der Elektrodenposition C3 mit C4 und jene von CP3 mit CP4 gespiegelt, so dass links die weniger betroffene Seite und rechts die dazu korrespondierende Hemisphäre ist.

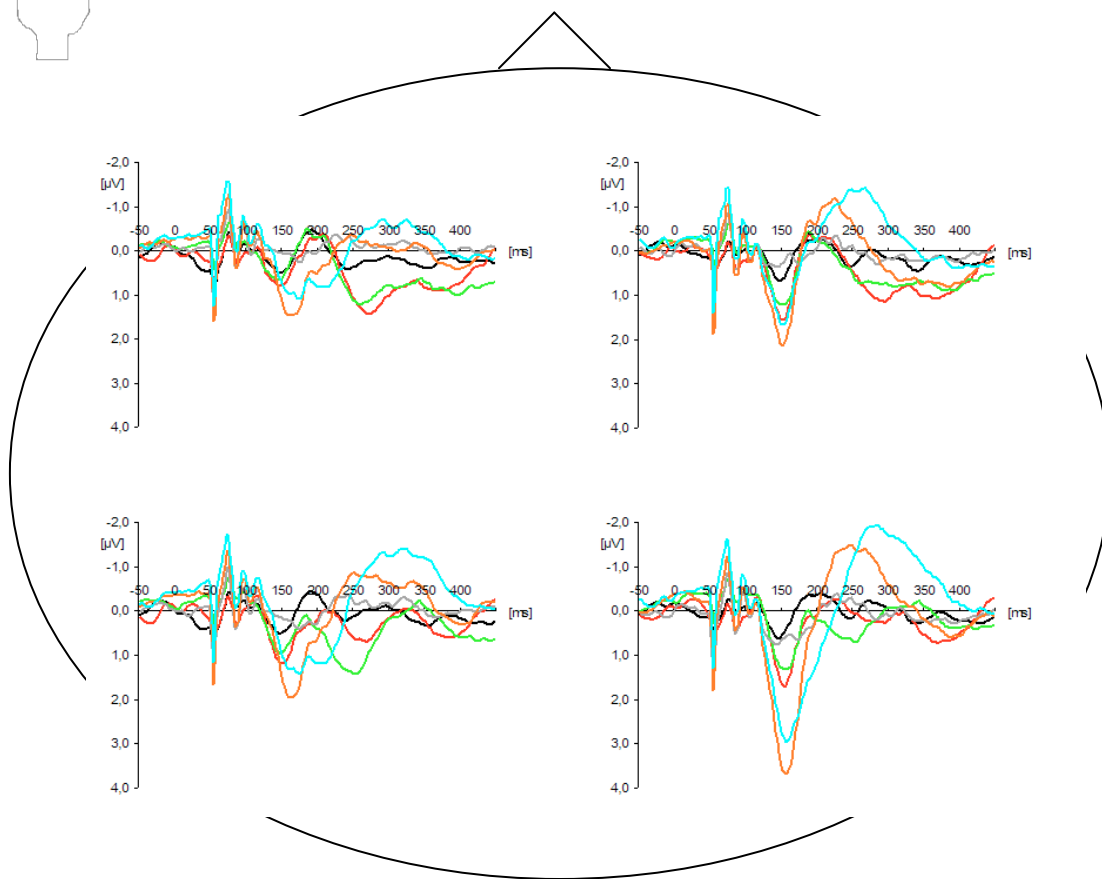


Abb. 10a: Stimulation der weniger betroffenen Seite, Kontrollen und Patienten im Vergleich. Verlauf des PEPs von -50 bis 448 ms bei Stimulation des linken Zeigefingers in Abhängigkeit der Seitenbetonung nach evtl. notwendigem Spiegeln ($C3 \leftrightarrow C4$, $CP3 \leftrightarrow CP4$), so dass links die weniger betroffene Seite und rechts die dazu korrespondierende Hemisphäre darstellt. Die obere Reihe gibt die präzentrale, die untere die postzentrale Elektrodenposition wider. Linke Elektrodenreihe: Ipsilaterale, nicht korrespondierende Hemisphäre. Rechte Elektrodenreihe: Kontralaterale, korrespondierende Hemisphäre. Mittelwerte von 10 Patienten und 9 bzw. 11 Probanden. Schwarz: Patienten $0,2^\circ$, Rot: Patienten 2° , Grün: Patienten 4° . Grau: Kontrollen $0,2^\circ$, Orange: Kontrollen 2° , Türkis: Kontrollen 4° .

Bei der Patientengruppe ist die Latenz der frühen Komponente im Vergleich mit der Kontrollgruppe post- und präzentral identisch. Die Amplitudenausprägung der frühen Komponente erscheint bei den Parkinson-Patienten in allen Positionen geringer ausgeprägt. Bei der späten Komponente des PEPs der Patienten ist präzentral die Latenz der positiven Welle bei der 2° - und 4° -Auslenkung in der kontralateralen korrespondierenden Hemisphäre gleich. Präzentral in der kontralateralen Hemisphäre sowie prä- und postzentral in der nicht

korrespondierenden Hemisphäre zeigt sich die Latenz der positiven und negativen Welle verkürzt. Die Amplitude der späten Komponente ist bei den Patienten prä- und postzentral geringer als bei der Kontrollgruppe.

Wie bereits bei der Ergebnisdarstellung der Stimulation der betroffenen Seite werden nun die Ergebnisse der Patientengruppe getrennt dargestellt (siehe Abb. 10b).

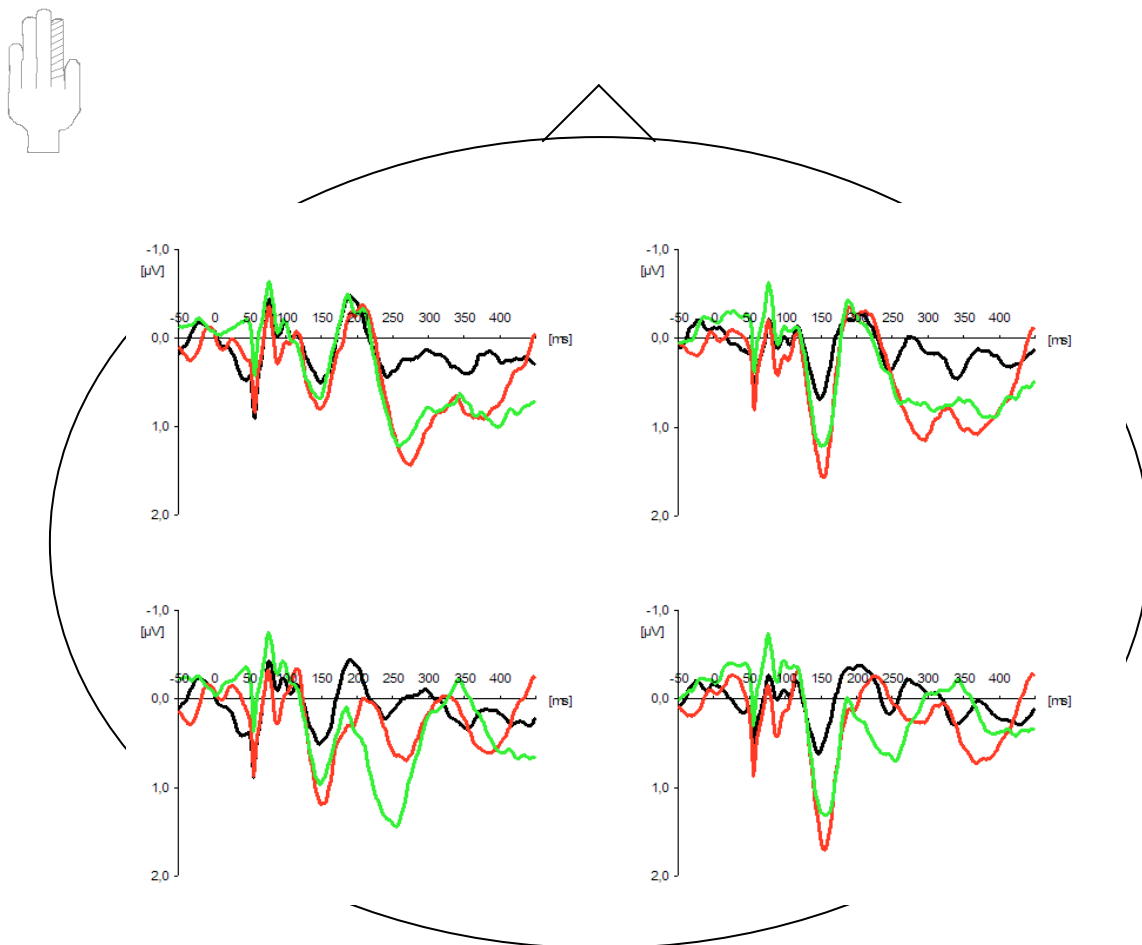


Abb. 10b: Stimulation der weniger betroffenen Seite, nur Patienten. Verlauf des PEPs von -50 bis 448 ms bei Stimulation des linken Zeigefingers in Abhängigkeit der Seitenbetonung nach evtl. notwendigem Spiegeln (C3 \leftrightarrow C4, CP3 \leftrightarrow CP4), so dass links die weniger betroffene Seite und rechts die dazu korrespondierende Hemisphäre darstellt. Die obere Reihe gibt die präzentrale, die untere die postzentrale Elektrodenposition wider. Linke Elektrodenreihe: Ipsilaterale, nicht korrespondierende Hemisphäre. Rechte Elektrodenreihe: Kontralaterale, korrespondierende Hemisphäre. Mittelwerte von 10 Patienten. Schwarz: 0,2°, Rot: 2°, Grün: 4°.

Bei Betrachtung der Patientenergebnisse bei Stimulation der weniger betroffenen Seite erscheint die Latenz der frühen Komponente des PEPs bei allen Auslenkungen und in allen Positionen gleich. Die Amplitude der negativen Welle der frühen Komponente zeigt sich bei der 4°-Kurve postzentral am stärksten ausgeprägt. Die größte positive Welle der frühen Komponente stellt sich bei der 2°-Kurve postzentral dar.

Die Latenz der späten Komponente des PEPs ist außer postzentral bei der nicht korrespondierenden Hemisphäre in allen Positionen bei allen Auslenkungen gleich. Die Amplitude der späten Komponente erscheint bei der positiven Welle der 2°-Kurve prä- und postzentral am größten, am geringsten ist sie bei der Auslenkung von 0,2°. Die negative Welle der späten Komponente ist präzentral bei der 4°-Auslenkung am stärksten ausgeprägt, postzentral bei der 0,2°-Auslenkung. Auffällig ist auch, dass sich die Kurven der 2°- und 4°-Auslenkung vor allem präzentral einander sehr ähneln, sich hingegen die Kurve der 0,2°-Auslenkung vor allem postzentral deutlicher davon unterscheidet.

4.3.1 Statistische Darstellung der Ergebnisse

Wie schon im vorangegangenen Kapitel werden im Anschluss an die Ergebnisdarstellung im EEG die statistischen Ergebnisse vorgestellt.

Hierbei wurden die Amplitude NP2 (in μV) des späten Potentialanteils sowie die Latenzen N90 und N180 (in ms) der betroffenen posterioren Hemisphäre (BHH) bei Stimulation der betroffenen Seite (BS) sowie der weniger betroffenen posterioren Hemisphäre (NBHH) bei Stimulation der weniger betroffenen Seite (NBS) bei den verschiedenen Auslenkungen (0,2°, 2°, 4°) in die Auswertung aufgenommen, jeweils für die Kontrollgruppe und die Patienten.

Für die Amplitude NP2 (in μV) sind der Mittelwert \pm die Standardabweichung und die Spannweite jeweils für die Patienten und die Kontrollgruppe dargestellt.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Amplitude NP2 bei Stimulation der betroffenen Seite fällt eine signifikante Veränderung der Ergebnisse der Parkinson-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe in allen Auslenkungen auf. Bei der 0,2°-Auslenkung liegt der Mittelwert der Kontrollen bei 2,47 (SD= 1,13), bei den Patienten bei 1,15 (SD= 0,66, $p= 0,008$). Bei der 2°-Auslenkung wurde ein Mittelwert bei den Kontrollen von 6,96 (SD= 2,63), bei den Patienten von 3,62 (SD= 1,72) gemessen ($p= 0,008$). Bei der Auslenkung von 4° liegt der Mittelwert

der Amplitude NP2 bei den Kontrollen bei 6,50 (SD= 1,91), bei den Patienten bei 3,56 (SD= 1,41) gemessen ($p= 0,001$).

Dahingegen sind die Amplituden bei Stimulation der weniger betroffenen Seite bei den 2° und 4°-Auslenkungen signifikant verändert. Bei 2° liegt der Mittelwert von NP2 bei der Kontrollgruppe bei 6,96 (SD= 2,63), bei den Patienten bei 3,55 (SD= 1,59, $p= 0,004$). Bei der 4°-Auslenkung wurde ein Mittelwert der Kontrollen von 6,50 (SD= 1,91) gemessen, bei den Patienten von 2,66 (SD= 1,91, $p< 0,001$).

Eine Übersicht über die ausgemessenen Werte gibt Tabelle 7.

	<i>Mittelwert± SD Kontrollen</i>	<i>Spannweite Kontrollen</i>	<i>Mittelwert±SD Patienten</i>	<i>Spannweite Patienten</i>	<i>Mann- Whitney- U</i>
NP2 BHH BS 0,2°	2,47± 1,13	1,36- 4,35	1,15± 0,66	0,39- 2,18	$p= 0,008$
NP2 BHH BS 2°	6,96± 2,63	3,87- 11,65	3,62± 1,72	1,18-5,88	$p= 0,008$
NP2 BHH BS 4°	6,50± 1,91	4,53- 9,58	3,56± 1,41	1,44- 5,09	$p= 0,001$
NP2 NBHH NBS 0,2°	2,47± 1,13	1,36- 4,35	1,80± 1,06	0,50- 3,81	$p= 0,222$
NP2 NBHH NBS 2°	6,96± 2,63	3,87- 11,65	3,55± 1,59	1,33- 6,03	$p= 0,004$
NP2 NBHH NBS 4°	6,50± 1,91	4,53- 9,58	2,66± 1,19	1,22- 4,78	$p< 0,001$

Tab. 7: Messwerte (Mittelwert mit Standardabweichung (=SD), Spannweite, Mann-Whitney-U) der Amplitude NP2 (in μV) der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei Stimulation der betroffenen sowie der weniger betroffenen Seite für die verschiedenen Auslenkungen (BHH: betroffene Hemisphäre hinten; NBHH: nicht betroffene Hemisphäre hinten; BS: betroffene Seite; NBS: nicht betroffene Seite).

Anschließend folgen nun die Ergebnisse der Latenzen (in ms).

Auffällig ist, dass die Latenz N90 bei Stimulation der betroffenen sowie bei Stimulation der weniger betroffenen Seite keine signifikanten Veränderungen aufweist.

Die Latenz N180 ist dahingegen bei Stimulation der betroffenen Seite durch die 0,2°-Auslenkung signifikant verändert. Der Mittelwert der Kontrollen beträgt hier 163,78 (SD= 26,39), bei den Patienten 272,60 (SD= 51,47, $p< 0,001$).

Auch bei der 4°-Auslenkung bei Stimulation der stärker beeinträchtigten Seite zeigt sich für N180 eine signifikante Veränderung. Hier wurde ein Mittelwert der Kontrollen von 154,89 (SD= 7,94) gemessen, bei den Patienten wurde ein Mittelwert von 185,00 (SD= 5,69) gemessen ($p= 0,003$).

Bei Betrachtung der Latenzen N180 bei Stimulation der weniger betroffenen Seite zeigt sich, dass N180 hier bei allen Auslenkungen nicht signifikant verändert ist. Die gemessenen Werte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	<i>Mittelwert±SD Kontrollen</i>	<i>Mittelwert±SD Patienten</i>	<i>Mann-Whitney-U</i>
N90 BHH BS 0,2°	53,56± 1,01	53,70± 0,82	p= 0,842
N90 BHH BS 2°	53,67± 0,87	54,70± 2,00	p= 0,278
N90 BHH BS 4°	53,56± 0,53	55,10± 3,87	p= 0,211
N90 NBHH NBS 0,2°	54,00± 1,00	54,44± 2,40	p= 0,730
N90 NBHH NBS 2°	54,00± 1,73	54,67± 1,41	p= 0,340
N90 NBHH NBS 4°	53,56± 0,88	53,56± 2,60	p= 1,000
N180 BHH BS 0,2°	163,78± 26,39	272,60± 51,47	p< 0,001
N180 BHH BS 2°	153,56± 6,15	167,60± 17,68	p= 0,28
N180 BHH BS 4°	154,89± 7,94	185,00± 5,69	p= 0,003
N180 NBHH NBS 0,2°	151,78± 18,10	147,33± 11,71	p= 0,730
N180 NBHH NBS 2°	154,00± 6,16	159,33± 19,70	p= 0,666
N180 NBHH NBS 4°	153,78± 5,04	167,33± 22,05	p= 0,436

Tab. 8: Messwerte (Mittelwert mit Standardabweichung (=SD), Mann-Whitney-U) der Latenzen N90 und N180 (in ms) der Kontrollgruppe und der Patientengruppe bei Stimulation der betroffenen sowie der weniger betroffenen Seite bei den verschiedenen Auslenkungen (BHH: betroffene Hemisphäre hinten; NBHH: nicht betroffene Hemisphäre hinten; BS: betroffene Seite; NBS: nicht betroffene Seite).

Nach Darlegung der Ergebnisse bei linker und rechter Reizauslösung sowie in Bezug auf die klinische Betroffenheit werden diese im folgenden Kapitel diskutiert.

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu zeigen, dass eine veränderte subjektive Wahrnehmung passiver Bewegungen bei Patienten mit Basalganglienerkrankungen, wie sie in der Studie von Putzki et al. (2006) nachgewiesen wurde, auch mit Veränderungen propriozeptiv evozierter Potentiale im EEG einhergehen.

Nach Darstellung der Ergebnisse lassen sich nun nachstehende Aussagen treffen:

1. Die frühe Komponente des PEPs der Parkinson-Patienten ist jener der Kontrollgruppe ähnlicher als die späte Komponente des PEPs. Diese zeigt deutlichere Veränderungen, vor allem in der Amplitudenausprägung.
2. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ist die Veränderung des PEPs der Patienten größer, je stärker der Reiz ist.
3. Bezieht man den klinischen Befund in die Auswertung mit ein, weist die zu der klinisch stärker betroffenen Seite der Parkinson-Patienten korrespondierende Hemisphäre in den EEG-Antworten größere Potentialveränderungen auf als die nicht betroffene korrespondierende

Hemisphäre, wenngleich auch die Potentiale der weniger betroffenen Seite nicht normal sind.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnisse unterstützen demnach die Aussage, dass bei Parkinson-Patienten die Einschränkungen propriozeptiver Wahrnehmung mit Veränderungen der propriozeptiv evozierten Potentiale im EEG einhergehen.

Nun stellt sich die Frage nach der Ursache für die veränderten Antworten im EEG. Wie schon in der Einleitung beschrieben, können Funktionsstörungen auf Ebene der Propriozeptoren, der Signalweiterleitung und der zentralen Verarbeitung zu einer gestörten propriozeptiven Wahrnehmung und Verarbeitung führen.

Vorausgegangene Studien kommen auf Ebene dieser drei Erklärungsansätze zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige dieser Ergebnisse und Aussagen sollen nun einzeln, entsprechend des jeweiligen Erklärungsansatzes, betrachtet und diskutiert werden.

5.1 Störungen auf Ebene der Propriozeptoren

Störungen auf Ebene der Propriozeptoren stellen eine mögliche Ursache für die veränderten Antworten im EEG auf propriozeptive Reize bei Parkinson-Patienten dar. Abbruzzese et al. (1985) und Mima et al. (1996) konnten durch Anästhesie von Haut und Gelenken nachweisen, dass PEP nach passiven Bewegungen hauptsächlich Afferenzen von Muskelspindeln reflektieren und weniger von Gelenk- und Hautsensoren. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Studie hauptsächlich die Muskelspindeln als Propriozeptoren dienen und eine Störung auf Ebene dieser Rezeptoren möglicherweise zu einer Propriozeptionsstörung bei Parkinson-Patienten führt. Studien, die diese Hypothese unterstützen, werden folgend dargestellt.

In der Studie von Zia et al. (2002) war die Performance der Parkinson-Patienten unter aktiven und passiven Bedingungen auf der Seite mit den jeweils stärkeren Symptomen schlechter. Die Autoren nehmen deshalb an, dass die Ursache der Störung auf Ebene der Propriozeptoren und nicht auf höherer Ebene liegt. Zia et al. vermuten, dass bei Parkinson-Patienten zusätzlich eine gestörte Körperwahrnehmung zu der klinischen Symptomatik führt. Diese kann zum Beispiel eine gestörte posturale Reaktion, ein gestörter motorischer Ablauf oder eine Störung der Bewegungskontrolle sein.

Eine weitere Hypothese geht von einer Alteration der sympathischen Innervation bei Parkinson-Patienten aus. In der Studie von Passatore et al. (1985) wurde im Tierexperiment der zervikale Sympathikus-Nerv (ZSN) elektrisch stimuliert und die isometrische Spannung der Unterkiefermuskeln gemessen. Zusätzlich wurden die Afferenzen der Muskelspindeln der stimulierten Kiefermuskeln aufgezeichnet. Bei unilateraler Stimulation des ZSN war ein Spannungsanstieg in den stimulierten Kiefermuskeln zu beobachten, vermittelt durch α -adrenerge Rezeptoren. Zudem kam es während der Stimulation des ZSN zu einer durchgehenden Zunahme des afferenten Outputs der Muskelspindeln, die den stimulierten Muskeln zuzuordnen war. Außerdem war die Sensitivität der Muskelspindelafferenzen durch die Sympathikusstimulation modifiziert. Das Auftreten eines Anstiegs sowohl der Spannung der Muskeln als auch des Outputs der Muskelspindelafferenzen durch sympathische Stimulation derselben Muskeln deutete auf eine Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern hin, die ihren Ursprung in beiden Ereignissen hatte. Nach Durchtrennung des ZSN kam es zu einem Spannungsabfall der intrafusalen Muskelfasern. Passatore et al. (1985) stellten deshalb die Vermutung auf, dass der Sympathikus Einfluss auf den Output der Muskelspindeln habe. Eine andere Studie von Passatore et al. (2007) zeigte weiterhin, dass bei Stimulation des zervikalen Sympathikus im Tierexperiment die Afferenzen der Muskelspindeln sowie die Sensitivität der Muskelspindeln gegenüber der Muskellänge beeinflusst werden: Die Afferenzen waren vermindert, die Sensitivität war für die Dauer der Stimulation erniedrigt. Folglich könnte dieser depressive Effekt des Sympathikus auf die Motorik eine Störung der Bewegung hervorrufen, z.B. in der Kontrolle und im Feedback von Bewegungsabläufen sowie auch auf höherer Ebene, wie z. B. im Erlernen von motorischen Abläufen und in der Propriozeption. Passatore et al. (2007) gehen davon aus, dass das sympathische Nervensystem direkten Einfluss auf die Muskelspindeln hat, so dass auch die Propriozeption und andere Aspekte der Motorik, wie z.B. die posturale Kontrolle und das motorische Feedback betroffen sein können. Da bei Patienten mit IPS autonome Störungen vorliegen können (Schulz und Gasser 2007) und diese auch mit Störungen des Sympathikus zusammenhängen (Hyperhidrose, Seborrhoe), wäre hier der Zusammenhang zwischen einer Störung der Muskelspindeln durch eine (generelle) Störung der Sympathikus-Funktionen bei IPS und der Propriozeptionsstörung möglich.

Im Gegensatz zu den o.a. Studien beobachteten Burke et al. (1977) bei Patienten mit M. Parkinson eine normale Muskelspindelfunktion. Eine ihrer Hypothesen besagt, dass nicht die Muskelspindeln in ihrer Funktion gestört sind, sondern dass die γ -Motoneurone unnormal stark auf die Afferenzen der Muskelspindeln reagieren. Zudem nehmen Burke et al. an, dass Parkinson-Patienten die klinisch stärker betroffene Seite nicht normal entspannen können. In der Studie stellten die Forscher fest, dass zwischen der Muskelspindelaktivität des Patienten im Vergleich mit einem Probanden kein Unterschied bestand, wenn Letzterer sich in einem nicht relaxierten Zustand befand. Es besteht folglich die Möglichkeit, dass motorische Defizite bei Parkinson-Patienten eine Konsequenz der Unfähigkeit sind, einen ähnlichen Entspannungszustand wie die Kontrollprobanden zu erreichen.

Eine andere mögliche Erklärung könnte in der unterschiedlichen anatomischen Beschaffenheit der Muskelspindeln zu suchen sein. Wie in der Einleitung beschrieben, unterscheiden sich die Fasern einer Muskelspindel in ihrem Myelinisierungsgrad und in der Geschwindigkeit der Reizverarbeitung (s. Tab 1). Dies könnte ein möglicher Grund für das Auftreten einer frühen und späten Komponente des PEPs sein. Auf dieser Grundlage ließe sich möglicherweise die veränderte späte Komponente des PEPs durch Störungen in der Muskelspindelfunktion bei Morbus Parkinson erklären.

Zusammenfassend ist vor dem Hintergrund der Ergebnisse der aufgeführten Studien und der Ergebnisse dieser Studie keine endgültige Aussage darüber möglich, ob eine Störung der Muskelspindeln ursächlich für die Propriozeptionsstörung bei Morbus Parkinson ist.

5.2 Störungen auf Ebene der Weiterleitung

Eine weitere Möglichkeit für die gestörte propriozeptive Wahrnehmung ist eine Störung auf Ebene der Weiterleitung, also im peripheren Nerv, im Tractus spinobulbaris, im Lemniscus medialis oder im Tractus spinocerebellaris anterior und posterior.

Putzki et al. (2006) nahmen SEP-Messungen bei Patienten mit fokaler Dystonie und M. Parkinson vor. Die Messwerte der SEP waren normal, so dass Putzki et al. von intakten Funktionen der Weiterleitung propriozeptiver Signale ausgehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Annahme. Durch die

klinische Untersuchung unserer Parkinson-Patienten konnten wir keine Hinweise auf periphere sensomotorische Störungen finden. Deshalb betrachten wir die Ursache der propriozeptiven Störung auf Ebene der Weiterleitung als eher unwahrscheinlich. Die gleiche Aussage treffen Shulman et al. (1999) sowie Valls-Sole und Valdeorola (2002). Demnach sind periphere Neuropathien und Störungen der Hinterstrangbahn bei Patienten mit IPS sehr selten. Sie sind meist nicht Ursache der Krankheit, sondern durch Nervenkompression oder als Nebenwirkung von Medikamenten entstanden (Shulman et al. 1999, Valls-Sole und Valdeorola 2002).

5.3 Störungen auf Ebene der zentralen Verarbeitung

Die meisten Studien, die die Propriozeption bei Patienten mit M. Parkinson untersuchten, gehen von einer supraspinalen Dysfunktion als Ursache der gestörten Propriozeption aus. Die Studien werden im Folgenden in neurophysiologische und psychophysiologische Studien eingeteilt und getrennt voneinander betrachtet.

5.3.1 Neurophysiologische Studien

Neurophysiologische Studien teilen sich in klinische und tierexperimentelle Studien auf.

5.3.1.1 Klinische Studien

Klinische Studien führten Messungen an Patienten durch, die an Basalganglienerkrankungen litten. Im Gegensatz zu psychophysiologischen Studien mussten die Patienten keine Angaben über durchgeführte Bewegungen machen.

Eine zur vorliegenden Studie ähnliche Untersuchung führten Seiss et al. (2003) durch. In ihrer Studie wurden die PEP bei Parkinson-Patienten, wie auch bei Patienten mit Chorea Huntington und einer Kontrollgruppe abgeleitet und erstmalig die propriozeptive Störung bei Parkinson-Patienten anhand von propriozeptiv evozierten Potentialen nachgewiesen. Im Unterschied zu unserer Studie wurde der Zeigefinger in dieser Studie im Grundgelenk nur um einen bestimmten, deutlich höheren Winkel und in anderer Winkelgeschwindigkeit als in vorliegender Studie ausgelenkt. Seiss et al. (2003) beschreiben ebenfalls zwei

Potentialkomponenten: die frühe Komponente, die keinen Unterschied zu den gesunden Probanden aufweist und die späte veränderte Komponente. Seiss et al. nehmen an, dass die unveränderte frühe Komponente des PEPs Ausdruck dafür ist, dass eine Störung auf Ebene der Muskelspindeln eher unwahrscheinlich ist und die frühe Verarbeitung propriozeptiver Reize unbeeinträchtigt von der Dysfunktion der Basalganglien bleibt. Seiss et al. vertreten die Hypothese, dass die veränderte späte Komponente des PEPs durch Störungen auf höherer Ebene entsteht. Sie könne Ausdruck einer erhöhten Aktivität bilateraler SI-Areale sein.

Eine andere Studie von Boecker et al. (1999) untersuchte Parkinson- und Huntington-Patienten, an denen SEP durch Vibration am Metacarpalgelenk des Zeigefingers abgeleitet und die darauf folgende SI-Aktivität in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung dargestellt wurde. Das Ergebnis zeigte eine verstärkte SI-Aktivität in der PET-Bildgebung. Dies könnte Ausdruck einer Störung des bilateralen primären sensorischen Kortex sein. Diese Vermutung unterstützt die Aussage von Seiss et al. (2003), dass die Veränderung der späten Komponente des PEPs auf einer gesteigerten Aktivität innerhalb SI-Arealen beruht.

Vaugoyeau et al. (2007) untersuchten die posturale Kontrolle von Parkinson-Patienten und gesunden Probanden. Dafür mussten die Teilnehmer der Studie auf einer Plattform stehen, die sich zur Seite, vor und zurück bewegte. Die Autoren stellten in ihren Ergebnissen fest, dass Parkinson-Patienten Geh- und Haltungsstörungen aufweisen und sind der Meinung, dass diese Ausdruck für die Störungen der Propriozeption sein können. Die Autoren gehen eher von einer zentralen Ursache der Propriozeptionsstörung als von peripheren Ursachen aus.

Die Ergebnisse der Studien von DeLong et al. (1985), Pesenti et al. (2003) sowie von Theodosopoulos et al. (2003) unterstützen vor allem die Aussage, dass die intakte Funktion der Basalganglien essentiell für einen fehlerfreien Propriozeptionssinn ist. So konnten Pesenti et al. (2003) während kontralateraler Stimulation des N. medianus und SEP-Ableitungen bei Parkinson-Patienten neuronale Aktivitäten innerhalb des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus aufzeichnen. Theodosopoulos et al. (2003) untersuchten an Patienten mit IPS die neuronale Aktivität im Nucleus subthalamicus bei aktiven und passiven Bewegungen der oberen und unteren Extremität und konnten dort bewegungsabhängige Zellen nachweisen.

Die Autoren der Studie von Mongeon et al. (2009) vertreten eine andere Meinung. In ihrer Studie testeten die Autoren bei Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe 3D-Bewegungen unter vier Bedingungen, bei denen die sensorischen Signale variierten. Es wurden gleichermaßen Patienten im ON- und OFF-Stadium getestet. Die Patienten im OFF-Stadium hatten Schwierigkeiten, die Aufgabe der Testsituation zu erfüllen, wenn die einzige verfügbare sensorische Information über die Propriozeption geliefert wurde. Diese Veränderungen erreichten jedoch im Vergleich mit der Kontrollgruppe keine Signifikanz. In ihrer Studie kommen Mongeon et al. zu dem Ergebnis, dass die Propriozeptionsstörungen keine frühe Erscheinung von M. Parkinson sind. Des Weiteren waren bei den Patienten im ON-Stadium keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der propriozeptiven Aufgaben zu verzeichnen. Die Dopamin-Medikation verminderte die Treffsicherheit bei den auszuführenden Aufgaben nicht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Dopamin weder die sensomotorische Performance normalisierte, noch Defizite in den Prozessen propriozeptiver Verarbeitung verursachte. Die Autoren stellen fest, dass L-Dopa vielfältige Effekte auf die Genauigkeit der Bewegungsausführungen der Patienten hat. Hieraus schließen sie, dass die Dysfunktion dopaminergere Kreisläufe innerhalb der Basalganglien nicht vorrangig für die Defizite der propriozeptiven Störung bei M. Parkinson ist.

Die Studie von Schrader et al. (2008) benutzte die transkranielle Magnetstimulation (TMS), um die veränderte Verarbeitung propriozeptiver Reize bei Parkinson-Patienten, Patienten mit Multi-Systematrophie vom Parkinson-Typ und einer Kontrollgruppe zu untersuchen, die durch Muskelvibrationen des Musculus flexor und extensor carpi radialis induziert wurden. Auch hier zeigten die Ergebnisse veränderte Antworten der Patientengruppen. Schrader et al. (2008) kommen außerdem zu der Ansicht, dass die veränderte Verarbeitung propriozeptiver Informationen zu den motorischen Defiziten bei Patienten mit IPS beiträgt. Folgende Studien vertreten den gleichen Ansatz.

Die Studie von Mima et al. (1997) untersuchte somatosensibel evozierte Potentiale an Patienten mit Myoklonus durch passive Beugung des Mittelfingers am proximalen Interphalangealgelenk. Intrakranielle Aufzeichnungen konnten hier eine Aktivität im motorischen Kortex aufzeichnen. So auch das Ergebnis von Reddy et al. (2001), die bei Patienten mit motorischer Neuropathie aktive und

passive Bewegungen des Zeigefingers ausführten. Hier zeigten die fMRI-Aufzeichnungen eine Aktivität im motorischen Kortex. Mac Kinnon et al. (2000) leiteten anhand von aktiven und passiven Bewegungen des Handgelenks EMGs an gesunden Probanden ab und konnten anhand von EEG-Ableitungen Aktivitäten im motorischen Kortex nachweisen. Die o.a. Studien zeigen, dass der Beitrag des motorischen Kortex mitunter den Aspekt der propriozeptiv evozierten Potentiale bei Patienten mit Bewegungsstörungen erweitert und die Relevanz der Untersuchung von PEPs bei Erkrankungen steigert, die zu motorischen Dysfunktionen führen.

5.3.1.2 Tierexperimentelle Studien

Einige wenige Studien haben die Verarbeitung propriozeptiver Reize auch an Tieren getestet.

Ein Experiment an Affen von DeLong et al. (1985) zeichnete bei aktiven Bewegungen von Körperteilen neuronale Antworten im externen und internen Segmenten des Globus pallidus auf, was die Funktion der Basalganglien für eine intakte Propriozeption unterstreicht. Die Studie von Flaherty und Graybiel (1991) zeigte im Experiment an Affen kortikostriatale Verbindungen im primären sensorischen Kortex. Beide Studien untermauern die Ansicht, dass eine intakte zentrale Verarbeitung für die Propriozeption ausschlaggebend ist und eine Störung auf zentraler Ebene zu einer gestörten propriozeptiven Wahrnehmung führt.

5.3.2 Psychophysiologische Studien

Einen weiteren Teil der aktuellen Literatur bilden Studien, in denen die Patienten selbst Angaben über bestimmte Bewegungen geben mussten. In diesen psychophysiologischen Studien wurden dann die Ergebnisse der Patienten mit jenen von gesunden Probanden verglichen.

In der Studie von Maschke et al. (2006) wurde der Sinn für Schwerkraft von Parkinson-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass Parkinson-Patienten eine signifikant erhöhte Wahrnehmungsschwelle für Bewegungen nachweisen und dass diese Wahrnehmungsschwelle mit der Schwere der Krankheit steigt. Die L-Dopa-Dosis korrelierte in den Ergebnissen nicht mit der erhöhten Wahrnehmungsschwelle. Der

Erklärungsansatz von Maschke et al. besagt, dass Störungen in zentralen Prozessen, die auf propriozeptive Reize folgen, zu den Defiziten der Wahrnehmung von Bewegungen bei M. Parkinson beitragen. Die signifikanten Unterschiede der Wahrnehmungsschwelle für Schwerkraft, wie sie Maschke et al. zwischen Parkinson-Patienten und einer Kontrollgruppe beschreiben, untermauern die Annahme, dass eine intakte Funktion auf Ebene der Basalganglien und auf kortikaler Ebene essentiell für die Empfindung der Schwerkraft ist.

In der Studie von Putzki et al. (2006) wurde zur Bestimmung des passiven Bewegungssinnes bei Patienten mit fokaler Dystonie das gleiche psychophysische Paradigma angewendet wie in vorliegender Studie. Als zweite Kontrollgruppe dienten Patienten mit M. Parkinson. Der Zeigefinger wurde im Grundgelenk in verschiedenen Gradzahlen ausgelenkt. Die Patienten hatten dann die Aufgabe, mitzuteilen, ob sie die Auslenkung des Fingers gespürt haben (passiver Bewegungssinn) und ob die aktuelle Auslenkung nach oben oder unten und im Vergleich zur vorhergehenden größer, kleiner oder gleich war (Diskrimination). Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere die Diskriminationsleistung bei kleinen Auslenkungen schlechter war, während sie bei den größeren Auslenkungen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe zeigte. Betroffen waren also nicht nur die Erkennung, sondern auch die Diskrimination passiver Bewegungen bei Patienten mit fokaler Dystonie und M. Parkinson. Dies unterstützt die Vermutung, dass die zentrale Verarbeitung propriozeptiver Signale bei fokaler Dystonie und M. Parkinson gestört ist.

Eine andere Studie von Maschke et al. (2003) untersuchte den Positionssinn des Ellbogens von Patienten mit M. Parkinson, mit spinozerebellärer Ataxie und von einer gesunden Kontrollgruppe. Die Parkinson-Patienten wiesen eine deutliche Störung in der Wahrnehmung propriozeptiver Stimuli auf, wobei die Patienten mit Kleinhirnstörungen keine Defizite aufzeigten. Diese Ergebnisse belegen ebenfalls die These einer essentiellen Funktion der Kortex-Basalganglienschleife für eine ungestörte Propriozeption. Maschke et al. vertreten außerdem die Meinung, dass Bewegungsstörungen ein Resultat sensorischer Dysfunktion sind. Die Basalganglien seien eine Art Analyzer für das motorische System und lieferten fehlerhafte Schätzungen von relevanten Bewegungsparametern.

Zia et al. (2000, 2002) untersuchten aktive und passive Bewegungen des Ellbogengelenkes bei IPS-Patienten. Die Teilnehmer sollten die verschiedenen

Winkelbewegungen des Ellbogengelenks beurteilen. Die Ergebnisse ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den Angaben der Patienten und denen der Kontrollgruppe. Die Patienten machten ungenauere und weniger präzise Winkelangaben. In der Studie von Klockgether et al. (1995) wurden passive Bewegungen der Hände von Parkinson-Patienten mit und ohne visuellen Feedback untersucht. Die Patienten mussten dann Informationen über die Position der bewegten Hand geben. Auch hier zeigten die Parkinson-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine signifikante Veränderung, wenn die visuelle Komponente wegfiel. Schneider et al. (1987) analysierten die Zwei-Punkte-Diskrimination des Zeigefingers beim IPS im Vergleich zu gesunden Probanden. Sie bestätigten mit ihrer Studie die Existenz sensomotorischer Defizite bei Patienten mit IPS, die schon in ihrer vorherigen Studie (Schneider et al. 1986) anhand von orofazialen sensomotorischen Defiziten nachgewiesen wurden.

Alle hier genannten Autoren nehmen an, dass die Fehlfunktion der Basalganglien für die veränderte Verarbeitung sensorischer Informationen beim IPS eine entscheidende Bedeutung spielt (Klockgether et al. 1995, Maschke et al. 2003, Schneider et al. 1987, Zia et al. 2000, 2002). Sie gehen davon aus, dass die gestörte Propriozeption das Ergebnis einer gestörten Funktion der Basalganglien ist und als Folge die sensorischen Afferenzen für die Organisation und Ausführung von Bewegungen falsch verarbeitet und integriert werden. Demnach sei vor allem eine intakte Funktion der Basalganglien essentiell für eine fehlerfreie Propriozeption.

Nach den vorangegangenen Darstellungen lassen sich verschiedene Erklärungsansätze für die gestörte Propriozeption und die veränderten Antworten im EEG bei Patienten mit M. Parkinson feststellen. Diese Ansätze schließen sich nicht unbedingt gegenseitig aus. Es ist durchaus möglich, dass mehrere Faktoren eine Rolle spielen, da Schäden auf den verschiedenen Ebenen Gründe für die Propriozeptionsstörung sein können.

Tabelle 9 stellt noch einmal zusammenfassend die Schädigungsmöglichkeiten für die gestörte Propriozeption bei M. Parkinson dar.

Ebenen der Propriozeption	Organ	Schädigungsmöglichkeiten beim IPS
<i>Propriozeptoren</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelspindeln • Sehnenorgane • Gelenksensoren 	<ul style="list-style-type: none"> - Die sympathische Innervierung der Muskelspindeln könnte durch eine (generelle) Störung des Sympathikus bei IPS gestört sein - Der Beitrag der Sehnenorgane und Gelenksensoren ist vernachlässigbar klein
<i>Leitung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Peripherer Nerv • Hinterstrangbahn 	<ul style="list-style-type: none"> - Periphere Neuropathien und Störungen der Hinterstrangbahn sind bei Patienten mit IPS sehr selten und meist nicht Ursache der Krankheit, sondern durch Nervenkompression oder als Nebenwirkung von Medikamenten entstanden
<i>ZNS-Verarbeitung</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Thalamus • Basalganglien • Cortex (prä- und postzentral) 	<ul style="list-style-type: none"> - Die meisten Studien weisen darauf hin, dass eine Störung der Basalganglien essentiell für die Propriozeptionsstörung beim IPS ist

Tab.9: Schädigungsmöglichkeiten beim IPS auf den verschiedenen Ebenen der Propriozeption.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass die bei Parkinson-Patienten bekannten Einschränkungen der Propriozeption auch im EEG mittels propriozeptiv evozierter Potentiale nachweisbar sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vorausgehende klinische und experimentelle Beobachtungen sowie die Ergebnisse unserer Studie eine gestörte Verarbeitung kinästhetischer Signale als ein festes Charakteristikum der Parkinson-Krankheit belegen. Die Frage, ob die propriozeptiven Defizite zentraler Ursache sind, bleibt noch zu beantworten. Unsere Ergebnisse sowie auch jene von Seiss et al. (2003) bekräftigen die Hypothese, dass abnormale zentrale Prozesse die Ursache der Propriozeptionsstörung sind. Weiterführende Studien zur Ursache der Propriozeptionsstörung könnten diese Hypothese eingehender untersuchen. Ein mögliches Instrument wäre ein standardisiertes Testverfahren bei Patienten mit Bewegungsstörungen, um so die Propriozeption messen und

vergleichen zu können. Außerdem könnten Studien mit einer breiteren Patientenpopulation die Ergebnisse weitergehend verifizieren. Forschungsbedarf besteht auch bei der Rolle der Muskelspindeln und des Sympathikus als Ursache der Propriozeptionsstörung. Zu diesem Erklärungsansatz gibt es nur wenige Untersuchungen. Wie die o.a. Studien zeigen, ist eine Störung auf dieser Ebene durchaus denkbar. Interessant wäre auch eine Datenerhebung von Parkinson-Patienten, die nicht unter L-Dopa-Therapie stehen. So könnte man ausschließen, dass, wie unten erläutert, die Medikation Einfluss auf die Messergebnisse nimmt.

5.4 Störfaktoren

Die meisten Patienten mit IPS sind unter der Therapie mit L-Dopa. Dies könnte die Propriozeption beeinflussen. O' Suilleabhain et al. (2001) berichten über einen gestörten Positionssinn nach Einnahme von L-Dopa und Dopaminagonisten. Auch die Studie von Mongeon et al. (2009) konnte einen Einfluss von L-Dopa auf die Propriozeption nachweisen. Wir können demnach nicht komplett ausschließen, dass L-Dopa einen Effekt auf die Propriozeption hat, da es keine vergleichenden Daten dieser Studie mit und ohne L-Dopa-Einfluss gibt. Auch kognitive Defizite könnten zu den Störungen beitragen. Unsere neuropsychologischen Tests sprechen eher dagegen, da keiner unserer Patienten Defizite in diesem Bereich aufwies. Ein anderer Störfaktor könnte Ermüdung der Probanden und Patienten sein.

6. Zusammenfassung

Propriozeptionsstörungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) werden schon seit einiger Zeit diskutiert. Die Ursache dieser Störungen konnte bislang nicht abschließend geklärt werden. Einige Studien haben die Ursache auf Ebene der Muskelspindeln erklärt. In den meisten Fällen wurde die Propriozeptionsstörung bei M. Parkinson mit zentralen Defiziten assoziiert. Die vorliegende Arbeit untersuchte propriozeptiv evozierte Potentiale (PEP) bei Patienten mit IPS anhand passiver Bewegungen des Zeigefingers. Die Bewegungen bestanden aus einer Extension und Flexion des Zeigefingers der Testperson im Metacarpophalangeal-Gelenk in drei verschiedenen Auslenkungen: 0,2, 2 und 4 Grad. Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden veränderte Antworten im EEG auf die propriozeptiven Reize aufweisen. Die frühe Komponente des PEPs bei den Patienten war im Vergleich zu den Gesunden kaum verändert. Dahingegen wies die späte Komponente des PEPs stärkere Veränderungen auf: Die Amplitude war vermindert und die Latenz verkürzt. Hierbei waren die Veränderungen der PEP bei den stärkeren Reizen (2°- und 4°-Auslenkung) ausgeprägter als bei der 0,2°-Auslenkung. Bei Betrachtung der klinischen Betroffenheit konnte nachgewiesen werden, dass die zu der klinisch stärker betroffenen Seite korrespondierende Hemisphäre größere Potentialveränderungen aufweist als die nicht korrespondierende Hemisphäre. Die Ergebnisse der aktuellen Studie unterstützen die Evidenz einer Störung der Propriozeption bei Patienten mit IPS und den Erklärungsansatz, dass die Ursache dieser Störung zentraler Genese ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbruzzese, G., Berardelli, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Marsden, C. D. (1985):
Cerebral potentials and electromyographic responses evoked by muscle stretch of wrist muscles in man.
Exp. Brain Res. 58, 544-551.
2. Birbaumer, N., Schmidt, R. F. (2006):
Biologische Psychologie, 6. Auflage
Heidelberg: Springer-Verlag.
3. Boecker, H., Ceballos-Baumann, A., Bartenstein, P., Weindl, A., Siebner, H. R., Fassbender, T., Munz, F., Schwaiger, M., Conrad, B. (1999):
Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease
Investigations with 3D H2 15O-PET.
Brain 122, 1651-1665.
4. Burke, D., Hagbarth, K.-E., Wallin, B. G. (1977):
Reflex mechanisms in parkinsonian rigidity.
Scand. J. Rehab. Med. 9, 15-23.
5. Cheron, G., Piette, T., Thiriaux, A., Jacquy, J., Godaux, E. (1994):
Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on frontal N30 wave.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 92, 491–501.
6. Cubo, E., Goetz, C. G. (2003):
Parkinson's Disease.
In: Aminoff, M. J., Daroff, R. B. (Eds.):
Encyclopedia of the Neurological Sciences.
Vol. 1-4; S. 820-825, Elsevier Science Ltd.

7. DeLong, M. R., Crutcher, M. D., Georgopoulos, A. P. (1985):
Primate Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus: Functional Organization.
J Neurophysiol. 53, 530-543.
8. Dengler, I., Leukel, N., Meuser, T., Jost, W. H. (2006):
Prospektive Erfassung der direkten und indirekten Kosten des idiopathischen
Parkinson-Syndroms.
Nervenarzt 77, 1204-1209.
9. de Rijk, M. C., Breteler, M. M., Graveland, G. A., Ott, A., Grobbee, D. E., van
der Meche, F. G., Hofman, A. (1995):
Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study.
Neurology 45, 2143-2146.
10. Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R. F. (2001):
Neurowissenschaft, Vom Molekül zur Kognition, 2. Auflage
Berlin usw.: Springer-Verlag; s. bes. S. 195.
11. Flaherty, A. W., Graybiel, A. M. (1991):
Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections
from physiologically mapped body-part representations.
J Neurophysiol. 66, 1249-1263.
12. Garcia, P.A., Aminoff, M.J., Goodin, D.S. (1995):
The frontal N30 component of the median-derived SEP in patients with
predominantly unilateral Parkinson's disease.
Neurology 45, 989 –992.
13. Gasser, T. (2005):
Genetics of Parkinson's disease.
Curr. Opin. Neurol. 18, 363-369.

14. Gertz, S. D. (2001):
Basiswissen Neuroanatomie, 3. Auflage
Stuttgart, New York:
Georg Thieme Verlag; s. bes. S. 32-33.
15. Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L., Richardson, R. J. (1998):
The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living.
Neurology 50, 1346-1350.
16. Goldscheider, A. (1898):
Physiologie des Muskelsinnes, Band II
Leipzig
Johann Ambrosius Barth Verlag.
17. Iskedjian, M., Einarson, T. R. (2003):
Cost analysis of ropinirole versus levodopa in the treatment of Parkinson's disease.
Pharmacoeconomics 21, 115-127.
18. Klockgether, T., Borutta, M., Rapp, H., Spieker, S., Dichgans, J. (1995):
A defect of kinesthesia in Parkinson's disease.
Mov. Disord. 10, 460-465.
19. Konczak, J., Krawczewski, K., Tuite, P., Maschke, M. (2007):
The perception of passive motion in Parkinson's disease.
J. Neurol. 254, 655-663.
20. Mac Kinnon, C. D., Verrier, M. C., Tatton, W. G. (2000):
Motor cortical potentials precede long-latency EMG activity evoked by imposed displacements of the human wrist.
Exp. Brain Res. 131, 477-490.

21. Maher, N. E., Currie, L. J., Lazzarini, A. M., Wilk, J. B., Taylor, C. A., Saint-Hilaire, M. H., Feldman, R. G., Golbe, L. I., Wooten, G. F., Myers, R. H. (2002): Segregation analysis of Parkinson disease revealing evidence for a major causative gene. *Am. J. Med. Genet.* 109, 191-197.
22. Maschke, M., Gomez, C. M., Tuite, P. J., Konczak, J. (2003): Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain* 126, 2312-2322.
23. Maschke, M., Tuite, P. J., Pickett, K., Wächter, T., Konczak, J. (2005): The effect of subthalamic nucleus stimulation on kinaesthesia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 569-571.
24. Maschke, M., Tuite P. J., Krawczewski, K., Pickett, K., Konczak, J. (2006): Perception of heaviness in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21, 1013-1018.
25. Mauguiere, F., Broussolle, E., Isnard, J. (1993): Apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and early median nerve somatosensory evoked potentials (SEPs) in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88, 243-254.
26. Mima, T., Terada, K., Maekawa, M., Nagamine, T., Ikeda, A., Shibasaki, H. (1996): Somatosensory evoked potentials following proprioceptive stimulation of finger in man. *Exp. Brain Res.* 111, 233-245.
27. Mima, T., Terada, K., Ikeda, A., Fukuyama, H., Takigawa, T., Kimura, J., Shibasaki, H. (1997): Afferent mechanism of cortical myoclonus studied by proprioception-related SEPs. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104, 51-59.

28. Mima, T., Ikeda, A., Terada, K., Yazawa, S., Mikuni, N., Kunieda, T., Taki, W., Kimura, J., Shibasaki, H. (1997):
Modality-specific organization for cutaneous and proprioceptive sense in human primary sensory cortex studied by chronic epicortical recording.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 104, 103-107.
29. Mongeon, D., Blanchet, P., Messier, J. (2009):
Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing.
Neuroscience 158, 426-440.
30. Onofrj, M., Ghilardi, M.F., Basciani, M., Martinez-Tica, J., Glover, A. (1990):
Attenuation of the early anterior negativity of median nerve somatosensory evoked potential in MPTP-treated monkey.
Neurophysiol Clin 20, 283-293.
31. O'Suilleabhain, P., Bullard, J., Dewey, R.B. (2001):
Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 71, 607-610.
32. Passatore, M., Grasse, C., Filippi, G. M. (1985):
Sympathetically-induced development of tension in jaw muscles: the possible contraction of intrafusal muscle fibres.
Pflügers Arch. 405, 297-304.
33. Passatore, M., Roatta, S. (2007):
Modulation operated by the sympathetic nervous system on jaw reflexes and masticatory movement.
Arch. Oral Biol. 52, 343-346.

34. Pesenti, A., Priori, A., Locatelli, M., Egidi, M., Rampini, P., Tamma, F., Caputo, E., Chiesa, V., Barbieri, S. (2003):
Subthalamic somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease.
Mov. Disord. 18, 1341-1345.
35. Proske, U. (2005):
What is the role of muscle receptors in proprioception?
Muscle Nerve 31, 780-787.
36. Proske, U. (2006):
Kinesthesia: The role of muscle receptors.
Muscle Nerve 34, 545-558.
37. Putzki, N., Stude, P., Konczak, J., Graf, K., Diener, H. C., Maschke, M. (2006):
Kinesthesia is impaired in focal dystonia.
Mov. Disord. 21, 754-760.
38. Reddy, H., Floyer, A., Donaghy, M., Matthews, P. M. (2001):
Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation:
comparison of active and passive tasks.
Exp. Brain Res. 138, 484-491.
39. Rohen, J. W. (2001):
Funktionelle Neuroanatomie-Lehrbuch und Atlas, 6. Auflage
Stuttgart: Schattauer GmbH.
40. Koller, W. C. (1984):
Sensory symptoms in Parkinson's disease.
Neurology 34, 957-959.

41. Rossini, P.M., Babiloni, F., Bernardi, G., Cecchi, L., Johnson, P. B., Malentacca, A., Stanzione, P., Urbano, A. (1989):
Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 74,277-289.
42. Rossini, P. M., Traversa, R., Boccasena, P., Martino, G., Passarelli, F., Pacifici, L., Bernardi, G., Stanzione, P. (1993):
Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components.
Neurology 43, 2495-2500.
43. Sathian, K., Zangaladze, A., Green, J., Vitek, J. L., DeLong, M. R. (1997):
Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease.
Neurology 49,168-177.
44. Schiebler, T. H., Schmidt, W., Zilles, K. (1999):
Anatomie, 8. Auflage
Berlin usw.: Springer-Verlag; s. bes. S. 190.
45. Schneider, J. S., Diamond, S. G., Markham C. H. (1986):
Deficits in orofacial sensorimotor function in parkinson's disease.
Ann. Neurol. 19, 275-282.
46. Schneider, J. S., Diamond, S. G., Markham, C. H. (1987):
Parkinson's disease: Sensory and motor problems in arms and hands.
Neurology 37, 951-956.
47. Schrader, C., Peschel, T., Däuper, J., Rollnik, J. D., Dengler, R., Kossev, A. R. (2008):
Changes in processing of proprioceptive information in Parkinson's disease and multiple system atrophy.
Clin. Neurophysiol. 119, 1139-1146.

48. Schulz, J. B., Gasser, T. (2007):

Parkinson-Syndrome.

In: Brandt, T., Dichgans, J., Diener, H. C. (Hrsg.):

Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.

5. Auflage; S. 961-1007, Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.

49. Seiss, E., Hesse, C. W., Drane, S., Oostenveld, R., Wing, A. M., Praamstra, P. (2002):

Proprioception-related evoked potentials: origin and sensitivity to movement parameters.

Neuroimage 17, 461-468.

50. Seiss, E., Praamstra, P., Hesse, C. W., Rickards, H. (2003):

Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials.

Exp. Brain Res. 148, 308-319.

51. Shulman, L.M., Minagar, A., Sharma, K., Weiner, W.J. (1999):

Amantadine-induced peripheral neuropathy.

Neurology 53 , 1862-5.

52. Spottke, A. E., Reuter, M., Machat, O., Bornschein, B., von Campenhausen, S., Berger, K., Koehne-Volland, R., Rieke, J., Simonow, A., Brandstaedter, D., Siebert, U., Oertel, W. H., Ulm, G., Dodel, R. (2005):

Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany.

Pharmacoeconomics 23, 817-836.

53. Snider, S. R., Fahn, S., Isgreen, W. P., Cote, L. J. (1976):

Primary sensory symptoms in parkinsonism.

Neurology 34, 957-959.

54. Statistisches Bundesamt Deutschland (2009):
Im Jahr 2060 wird jeder Siebente 80 Jahre oder älter sein.
Pressemitteilung Nr.435 vom 18.11.2009.
Online-Publikation;
http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/11/PD09__435__12411,templateId=renderPrint.psml.
55. Sveinbjörnsdottir, S., Hicks, A. A., Jonsson, T., Petursson, H., Gugmundsson, G., Frigge, M. L., Kong, A., Gulcher, J. R., Stefansson, K. (2000):
Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland.
N. Engl. J. Med. 343, 1765-1770.
56. Tanner, C. M., Aston, D. A. (2000):
Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes.
Curr. Opin. Neurol. 13, 427-430.
57. Theodosopoulos, P. V., Marks, W. J. Jr., Christine, C., Starr, P. A. (2003):
Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease.
Mov. Disord. 18, 791-798.
58. Trepel, M. (2008):
Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 4. Auflage
München: Elsevier GmbH.
59. Valls-Solé, J., Valldeoriola, F. (2002):
Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease.
Clin. Neurophysiol. 113, 792-805.
60. Vaugoyeau, M., Viel, S., Assaiante, C., Amblard, B., Azulay, JP. (2007):
Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease.
Neuroscience 146, 852-863.

61. Zia, S., Cody, F., O'Boyle, D. (2000):
Joint Position Sense Is Impaired by Parkinson's Disease.
Ann. Neurol. 47, 218-228.
62. Zia, S., Cody, F. W. J., O'Boyle, D. J. (2002):
Indentification of Unilateral Elbow-Joint Position Is Impaired by Parkinson's
Disease.
Clinical Anatomy 15, 23-31.
63. Zilles, K., Rehkämper, G. (1998):
Funktionelle Neuroanatomie, 3. Auflage
Berlin usw.: Springer-Verlag.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Definition Propriozeption	5
Abbildung 2 Aufbau einer Muskelspindel	7
Abbildung 3 Tractus spinobulbaris	10
Abbildung 4 Versuchsaufbau.....	19
Abbildung 5 Elektrodenpositionen	21
Abbildung 6 Exemplarische Darstellung eines PEPs	22
Abbildung 7 a-c Verlauf des PEPs bei Stimulation des linken Zeigefingers	24-26
Abbildung 8 a-c Verlauf des PEPs bei Stimulation des rechten Zeigefingers..	27-29
Abbildung 9 a-b Stimulation der betroffenen Seite	33-34
Abbildung 10 a-b Stimulation der weniger betroffenen Seite.....	36-37

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Nervenfasergruppierungen einer Muskelspindel	8
Tabelle 2 Propriozeptoren und ihre Funktion.....	9
Tabelle 3 Ebenen der Propriozeption	12
Tabelle 4 Patientencharakteristika	18
Tabelle 5 Messwerte der Amplitude bei Stimulation links und rechts	31
Tabelle 6 Messwerte der Latenzen bei Stimulation links und rechts	32
Tabelle 7 Messwerte der Amplituden bei Stimulation der betroffenen und der weniger betroffenen Seite.....	39
Tabelle 8 Messwerte der Latenzen bei Stimulation der betroffenen und der weniger betroffenen Seite.....	40
Tabelle 9 Schädigungsmöglichkeiten beim IPS.....	50

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Matthias Maschke danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine gute Betreuung.

Zu großem Dank bin ich allen Probanden verpflichtet, die sich für die Versuche zur Verfügung gestellt haben und somit die Experimente erst ermöglicht haben.

Weiterhin möchte ich ganz herzlich meiner Familie für ihre grenzenlose Unterstützung danken. Julius Maria Calaminus danke ich von ganzem Herzen für seine Ideen und Anregungen sowie für die unermüdliche Unterstützung und Geduld bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht unerwähnt bleiben sollte auch der Beitrag von Herrn Dr. Philipp Stude zum Statistikteil und zur Durchführung der Experimente.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.